A. J. Swaving

Diss. Erlangen

1885.

KRITISCHE STUDIEN

UEBER DIE METHODEN DER BESTIMMUNG

DES

ALKALOIDGEHALTES DER CHINARINDEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER PHILOSOPHISCHEN DOCTORWÜRDE

DER HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ERLANGEN

VORGELEGT VON

ANTONIE JOHAN SWAVING

AUS ARNHEM.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

ERLANGEN IM MAI 1885.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545821_0062

SEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER

HERRN PROFESSOR Dr. A. HILGER

IN DANKBARKEIT ZUGEEIGNET

VOM

VERFASSER.

Kritische Studien

über

die Methoden der Bestimmung des Alkaloïdgehaltes der Chinarinden.

Seit der Kenntniss des Chinins, durch Pelletier u. Caventou im Jahre 1820 zuerst entdeckt, war die Aufmerksamkeit der Chemiker dahin gerichtet, die Chinarinden einer eingehenden Prüfung zu unterziehen, um einerseits die verschiedenen Bestandtheile der Rinden selbst, Alkaloïde wie sonstige Körper kennen zu lernen, andererseits Methoden der Bestimmung des Gehaltes an den wichtigsten Alkaloïden festzustellen. — War auch die erste Forschungsrichtung vom grössten Erfolge begleitet, indem eine stattliche Zahl von Alkaloïden vor allem als Bestandtheile der Chinarinden festgestellt wurden, unter welchen Chinin, Chinidin (Conchinin), Cinchonin, Cinchonidin das meiste Interesse haben, so ist andererseits das Thema das sich mit der Bestimmung des Alkaloïdgehaltes der Chinarinden beschäftigt wohl reichlich behandelt worden, ohne jedoch ein wirklich befriedigendes Resultat zu erzielen. — Die quantitative Arbeit zu genanntem Zwecke wird bedeutend erschwert durch die Begleiter der Alkaloïde: die Gerbsäuren, Harze, Farbstoffe, wachsähnliche Substanzen, Chinovin und so manche andere Beimengungen, deren Beseitigung schwierig ist; nicht minder auch durch das Fehlen eines Reagenzes, welches mit den Alkaloïden zur Wägung oder zur volumetrischen Arbeit geeignete Verbindungen bildet. So zahlreich auch die Arbeiten auf letzterem Gebiete vorhanden sind, die die verschiedenartigsten Vorschläge einschliessen, so unsicher ist dennoch die Kritik des vorliegenden Materials. — Einen Beitrag zu letzterer zu liefern, war der Zweck der Experimentalstudien, welche ich auf Anregung von Herrn Prof. A. Hilger in dessen Laboratorium unternommen, deren Resultate im Nachstehenden vorgelegt werden. — Bevor zur Schilderung

der Versuche übergegangen werden soll, scheint eine übersichtliche Vorstellung der vorhandenen umfangreichen wichtigsten Literatur dringend nöthig.

Die Methoden der Bestimmung der Alkaloïde in den Chinarinden sind sämmtlich bestrebt, eine möglichst schnelle vollständige Extraction der Rinde herbeizuführen, die möglichste Beseitigung der die Alkaloïde verunreinigenden Beimengungen, wie Harze, Farbstoffe, Phlobahen etc. Aus diesem Grunde finden sich in Anwendung die Lösungsmittel der Alkaloïde und Alkaloïdsalze wie Alkohol, Chloroform, Aether, Wasser u. s. w. neben stärkeren Basen wie Ammoniak, Hydroxyden der Alkalien, Kalk etc. — Zum Zwecke der Zerlegung der ursprünglichen Alkaloïdsalze oder auch Mineralsäuren in verdünntem Zustande wie Sehwefelsäure und Salzsäure. Aus diesem Grunde möge der besseren Uebersicht halber die Gruppirung der bis jetzt bekannten Methoden in folgenden Abtheilungen gestattet sein, nämlich in:

1) Kalkmethoden,
2) Säuremethoden,
3) Ammoniakmethoden,

welche Ordnung sich vorzüglich auf die erste Arbeit der Extraction bezieht.

Zur ersten Abtheilung gehören folgende Methoden:

Methode Guillermond.[1])

Die Rinde wird mit Alkohol angemengt, kurze Zeit erwärmt sodann mit $Ca(OH)_2$ in Pulverform fein gemischt, zur Trockne gebracht und mit Aether extrahirt. Der Auszug wird verdunstet und gewogen. Derselbe soll nur Chinin enthalten.

Der Erfahrung gemäss liefert diese Methode schlechte Resultate, indem nicht allein Chinin im ätherischen Auszug übergeht, sondern auch Chinoidin und ein Theil der übrigen Alkaloïde nebst Fette und Harze.

Methode Delondre.[2])

Am 5. November 1861 reichte Delondre der Académie impériale de Médicine zu Paris seine Arbeit über die Bestimmung der Alkaloïde in den Chinarinden ein, welche im wesentlichen darin besteht, dass „Auszüge der Rinde mittelst kaltem Wasser, mittelst heissem Wasser und aus der mit Kalk zur Trockne gebrachten Rinde mittelst siedendem Alkohol gemacht werden, welche er einzeln mit verdünnter Schwefelsäure ausschüttelt und aus den schwefelsauren Lösungen die Salze der Alkaloïde herstellt".

---

[1]) Cannstatts Jahresber. f. Pharmacie u. Gesammtmedicin. 1861.
[2]) Ibid.

Methode Glénard und Guillermond.[1])

Diese volumetrische Methode bezweckt die Bestimmung des Chiningehaltes, indem die Rinde mit gleichen Theilen Kalk als Kalkmilch innig gemischt mit 100 cc wasser- und alkoholfreiem Aether extrahirt wird und zwar in einem gut verschlossenen Gefäss durch Ausschüttelung. 10 cc des ätherischen Auszuges werden mit Schwefelsäure von bekanntem Gehalt (10 cc = 0,0302 g H_2SO_4) äquivalent 0,2 g Chinin wenn man die Formel $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2H_2SO_4$ annimmt. Die Säure wird mit Ammoniak zurücktitrirt; als Indicator dient eine ätherische Campêcheholzlösung. Die Menge des Chinins (?) wird nach obiger Formel aus der verbrauchten Säuremenge berechnet.

Methode van Kerckhoff.[2])

Diese Methode ist nur eine Modifikation der Methode Glénard und Guillermond. v. Kerckhoff extrahirt, statt mit Aether, mit Amylalkohol und titrirt mit verdünnter Salzsäure und Natronlauge, beide von bestimmtem Gehalte. Aus der verbrauchten Säure lässt sich der Gesammt-Alkaloïdgehalt berechnen. Die Bestimmung des Chinins in den ausgefällten Alkaloïden durch Ausschüttelung mit Aether liefert aus oben erwähnten Gründen keine zuverlässigen Resultate.

Methode de Vry.[3])

Die gepulverte Rinde, bei 100° getrocknet, wird mit 1/4 ihres Gewichtes trocknen Kalkes vermischt und das Gemisch mit der 10fachen Menge Alkohol (spec. Gew. 0,85) etwa 5 Minuten lang gekocht, filtrirt und nachgewaschen, bis das Gesammtfiltrat 20 mal so viel beträgt, wie die angewandte Rinde. Es wird mit Essigsäure schwach angesäuert, der Alkohol verdunstet, der Rückstand mit Wasser behandelt, bis das Filtrat mit Alkal nicht mehr getrübt wird. Das wässrige Filtrat wird concentrirt, mit Kalk vermischt, filtrirt, der Rückstand (Niederschlag der Chinabasen) mit wenig kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und mit Alkohol (spec. Gew. 0,88) bis zur Erschöpfung des Rückstandes ausgekocht; die Auszüge werden in einer tarirten Platinschale verdunstet und bei constantem Gewicht gewogen.

Nach v. d. Burg[4]) soll die Methode de Vry keine genauen Resultate gewähren, weil sich die Chinabasen aus einer

---

[1]) Comptes rendus. XLVII. 831.

[2]) Handboek by het gebruik d. Pharm. Neerl. Aflevering 4. p. 285. 1877.

[3]) Pharm. Journal u. Transactions. VI. 50. — Tydschrift voor Wetenschappelyke Pharmacie. VI. 202 VII. 4.

[4]) Zeitschr. f. Chemie. 1866. 435. — Fresenius Zeitschr. f. analyt. Chemie. 4. 273.

Mischung derselben mit Kalk durch Alkohol nur schwer ausziehen lassen, ferner weil etwas Kalk mit in die Lösung gelangt.

Methode v. d. Burg.[1])

Die zerkleinerte Rinde wird mit $^1/_4$ ihres Gewichtes trocknen Kalkhydrates innig gemischt und mit kochendem Alkohol völlig erschöpft. Die filtrirten und vermischten Abkochungen werden verdunstet, der Rückstand in Essigsäure gelöst, die filtrirten Lösungen mit Natronlauge gefällt, der Niederschlag gewaschen, in Salzsäure gelöst, die Abscheidung der Farbstoffe durch fractionirtes Fällen mit Ammoniak bewirkt, die gefällten Chinabasen in Alkohol gelöst, die Lösung auf einem tarirten Uhrglase verdunstet und gewogen. Die Waschwasser sollen mit Aether ausgeschüttelt und die Ausschüttelungen zum Ganzen gefügt werden, indem Chinin und Chinidin nicht unwesentlich in Wasser löslich sind.

Die fractionirte Fällung der Farbstoffe durch Ammoniak ist nicht vortheilhaft, indem die ausgeschiedenen Harze leicht Alkaloïd in sich schliessen, das Auswaschen erschweren und dabei zum Theil wieder gelöst werden.

Methode Gunning.[2])

Gunning behandelt die zerkleinerte Rinde mit schwacher Kalilauge, vermischt die Masse dann mit 10 g Gips und mit Wasser bis zur Breiform, trocknet dieselbe, zerreibt sie und erschöpft mit warmen Amylalkohol.

de Vry meint, dass der Amylalkohol noch andere Stoffe mit auflöse, sowie gefärbtes Fett etc., weil der Verdampfungsrückstand nicht ganz in Säuren löslich sei und behauptet, dass durch die Kalilauge leicht Zersetzung eintreten könne.

Gunning sucht solches zu widerlegen, indem er sagt, dass Chinin jedenfalls jener Kalilauge (6 g KOH in 12 g H_2O) bei der Maceration Widerstand leiste und dass gerade diese Kalilauge-Maceration eine genügende Verseifung der Fette verbürge.

Schacht[3]) beanstandet ebenfalls die Methode Gunning, indem er bemerkt, dass er weniger Alkaloïd erhielt, wie nach seiner Methode.[4])

H. Meyer[5]) findet nach der Methode Gunning zu hohe Resultate und giebt als Ursache davon an: das Vorhandensein von chinovasaurem Kalk und wachsartigem Fett im Verdampfungsrückstand des Amylalkoholextractes.

---

[1]) Zeitschr. f. Chemie. 1866. 435.
[2]) Haaxmans Tydschrift v. Pharm. in Nederland 1870. p. 146.
[3]) Archiv der Pharmacie 1871. Bd. 147. S. 148.
[4]) Jahresber. f. Pharm. 1871. S. 87.
[5]) Archiv der Pharmacie 1882. S. 821.

Shimoyama[1]) erklärt die Methode Gunning ebenfalls für unbrauchbar.

Methode Moens.[2])

Die Rinde wird mit 1/4 ihres Gewichtes trocknen Kalkhydrates gemischt und mit Alkohol (spec. Gew. 0,852) wiederholt extrahirt, die filtrirten Auszüge werden eingedampft, nachdem mit Essigsäure übersättigt wurde, zur völligen Entfernung des Alkohols; die Alkaloïde werden mit Natronlauge gefällt, nochmals in Essigsäure gelöst und wiederum mit Alkali gefällt. Der getrocknete Niederschlag wird mit Alkohol (spec. Gew. 0,79) ausgekocht, die Auskochung verdunstet und gewogen + die Verdunstungsrückstände, erhalten aus den ätherischen Ausschüttelungen der alkalischen Mutterlaugen der beiden Fällungen mit Alkali.

Methode Schneider.[3])

40 g Rinde werden mit 10 g Aetzkalk, der mit Wasser zu einem dünnen Brei gelöscht worden ist, innig gemischt; dieses Gemenge getrocknet, fein zerrieben und mit 600 cc siedendem Alkohol (90 %) nach und nach extrahirt. Die filtrirten Auszüge werden mit etwa 5 cc Schwefelsäure versetzt: es wird vom gebildeten Gips abfiltrirt, im Filtrat der Alkohol verjagt und das rückständige Liquidum eingeengt, wobei sich braune Flocken einer harzartigen Substanz abscheiden, wovon abfiltrirt werden muss; durch Natronlauge werden die Alkaloïde in krystallinischen Flocken abgeschieden, welche auf einem gewogenen Filter gewogen werden.

Schacht[4]) beanstandet obige Methode wegen ihrer Umständlichkeit und wegen der Unreinheit des dadurch resultirenden Gemisches der Chinabasen.

Methode Carles.[5])

20 g sehr fein zerriebene Rinde werden mit einem aus 8 g CaO und 35 g Wasser hergestellten Kalkbrei gemischt, die Masse wird nun getrocknet, zerrieben und mit Chloroform im Deplacirrohr extrahirt, wozu etwa 150 g Chloroform erforderlich sein sollten. Der klare Auszug wird von Chloroform befreit, der Rückstand auf dem Wasserbade getrocknet und dann mit 10—12 cc Schwefelsäure (1 : 10) in der Art extrahirt, dass man ihn mit kleinen Portionen davon nach einander knetend behandelt. Der harzige Rückstand wird auf dem Filter mit

---

[1]) Archiv der Pharmacie 1884. S. 695.

[2]) Haaxman's Tydschrift voor Pharm. in Nederland 1869. p. 322. 1870. pag. 7.

[3]) Jahresber. f. Pharm. 1870. S. 132.

[4]) Archiv der Pharm. 1871. Bd. 147. S. 97.

[5]) Journal de Pharm. et de Chim. 1870. 4. Série. XII. 81.

wenig Wasser behandelt, das Wasser den vermischten Säureauszügen zugefügt, die Flüssigkeit bis zum Sieden erhitzt, mit soviel Ammoniak versetzt, dass sie eine sehr schwach saure Reaction beibehält und erkalten gelassen, wobei nun alles Chinin als reines schwefelsaures Chinin auskrystallisirt, so dass man es dann abfiltriren, mit wenig Wasser abspülen, zwischen Löschpapier abpressen, trocknen und wägen kann.

C. Schacht [1]) erkennt obiger Methode nur eine annähernde Trennung des Chinins zu, und hält es deshalb für zweckmässiger, aus der Flüssigkeit, anstatt sie nur bis zur Ausscheidung von schwefelsaurem Chinin mit Ammoniak zu versetzen, alle darin vorhandene Basen mit Natronlauge auszufällen, wobei dieselben ziemlich ungefärbt erhalten werden. — Ausserdem fand Schacht, dass nur dann schwefelsaures Chinin ausfällt, wenn die Flüssigkeit einen dazu geeigneten Concentrationsgrad besitzt, indem bei einer gewissen Verdünnung durch das Ammoniak nur Farbstoff ausgefällt wurde.

Methode de Vry. [2])

Man bereitet zunächst ein sehr feines, bei 100° getrocknetes Pulver der zu prüfenden Rinde, vermischt 20 g derselben mit 5 g Kalkhydrat und 50 cc Wasser, verdunstet die Mischung unter stetem Umrühren zur Trockne, erhitzt den Rückstand mit 200 cc eines 90% Alkohols bis zum Sieden, lässt erkalten und absetzen, giesst ab und erwärmt, deplacirt den Rückstand wiederholt, bis der gesammte Auszug 400 cc beträgt; — es wird mit Schwefelsäure angesäuert, vom Gips abfiltrit. das Filtrat concentrirt, woraus sich eine dunkelgrüne fettartige Masse ausscheidet, welche filtrirt und mit angesäuertem Wasser knetend vollständig ausgewaschen wird; aus den Gesammt-Filtraten werden die Chinaalkaloïde durch Alkali gefällt und nach vorsichtigem Trocknen auf einem tarirten Schälchen gewogen.

de Vry giebt die Behauptung v. d. Burg's zu, dass die Chinabasen nach seiner Methode nicht vollständig ausgezogen werden, doch erklärt er den Verlust für verschwindend klein.

Methode Moens [3])

Die auf das feinste gepulverte Rinde wird zu 25 g (wenn Ledgeriana) oder zu 50 g in einem Kolben mit flachem Boden mit 25 g frisch gebranntem Kalk und 500 cc Alkohol (94%) 1—2 Tage macerirt bis die Flüssigkeit gelb bis gelbgrün geworden ist, dann wird im Wasserbade einige Minuten aufge-

[1]) Archiv d. Pharm. 1871. Bd. 147. S. 148.
[2]) Haaxman's Tydschrift d. Pharm. in Nederland 1871. Mei.
[3]) G. Haaxman's Tydschrift v. Pharm. in Nederland. 1875. p. 129—161. — Archiv d. Pharm. 1876. S. 24.

kocht, filtrirt und solches 5 Mal wiederholt mit je 100 cc Alkohol. — Die Gesammtflüssigkeit wird mit Schwefelsäure neutralisirt, nach 24 Stunden filtrirt und destillirt, bis aller Weingeist verschwunden ist; der Rückstand wird filtrirt, mit 2% Schwefelsäure gewaschen und aus den vermischten Filtraten das Alkaloïd durch Sodalösung gefällt.

Johanson[1]) fand bei der Prüfung obiger Methode auf ihre Genauigkeit, dass die Resultate mit derselben erhalten: „so weit abweichend seien, dass die Ungenauigkeiten weit über „die Grenzen des Zulässigen für den erwünschten Zweck hinaus„gehen.“ —

Nach dem Filtriren des alkoholischen Rindenauszuges erhielt er bedeutende Rückstände, welche in schwefelsaurer Lösung stark fluoresciren. Nach der vollständigen Verjagung des starken Alkohols aus obigem Filtrat, blieb eine extractdicke Masse zurück, welche nothwendigerweise verdünnt werden musste und welche beim Filtriren harzartige Massen auf dem Filter zurückliessen, die bisweilen etwas von den Alkoloïden so eingeschlossen enthalten, dass die zum Nachwaschen dienende Schwefelsäure sie nicht zu lösen im Stande ist.

H. Meyer[2]) fand ebenfalls, als er die Methode Moens prüfte, „dass das völlige Ausziehen der Alkaloïde schwierig von Statten geht und wies auch in den Gips- und Chinovasäurefettresten geringe Mengen Alkaloïd nach“.

Methode Lawrence Cleaver.[3])

Mindestens 100 g Rinde werden mit 25 g Kalkhydrat zu einem Brei gemischt, dann zur Trockne gebracht; die Extraction geschieht mittelst Alkohol in einem Verdrängungsapparat (Verdrängungstrichter von einer Blechhülle umgeben, in welche Wasserdampf hineingeleitet werden kann). Die vereinigten Auszüge werden mit Schwefelsäure angesäuert, der Alkohol wird abdestillirt und nach dem Filtriren das Filtrat unter Zusatz von natronfreiem $BaCO_3$ zur Trockne gebracht. — Die Masse wird mit Alkohol extrahirt und der Menge-Extract auf einem bestimmten Volumen gebracht; ein Theil desselben verdunstet und gewogen, giebt Aufschluss über den Gesammtalkoloïdgehalt.

Die Arbeit ist eine langwierige und giebt gefärbte Auszüge und Filtrate.

---

[1]) Archiv d Pharm. 1877. S. 418

[2]) Ibid. 1882. S. 724.

[3]) Pharm. Journal & Transactions. S. III. Vol. VI. No. 280 p. 361. — Jahresber. f. Pharmacie. 1875. S. 101.

Methode Stoeder[1])

25 g der gepulverten Rinde werden mit 10 g Kalkhydrat und 60 g Wasser zum Brei angemengt; nach 24stündiger Maceration langsam zur Trockne gebracht und zerrieben. Das Pulver wird in einem Deplacirrohr mit circa 100 g eines Gemenges (von 92% Alkohol und 20% Chloroform) extrahirt, bis ein ablaufender Tropfen mit Kaliumcadmiumjodid keine Trübung mehr ergiebt. Der Auszug wird nun mit Schwefelsäure angesäuert, nach 24 Stunden vom ausgeschiedenen Gips filtrirt, das Filtrat bis auf circa 10 cc abdestillirt; zum Rückstand werden 50 cc Wasser und bis zur stark sauren Reaction Schwefelsäure zugegeben. Nach 24 Stunden wird vom ausgeschiedenen Wachs Chinovasäure abfiltrirt. Das Filtrat nebst Waschwasser wird wieder bis auf 50 cc concentrirt, mit Ammoniak bis zur schwach sauren Reaction versetzt, heiss filtrirt und dann durch verdünntes Ammoniak genau neutralisirt. Chininsulfat krystallisirt aus, welches auf einem kleinen Filter, nach vorsichtigem Trocknen bei niedriger Temperatur gewogen wird, um die Verbindung mit 2 Moleculen Wasser zu erhalten. Der Menge des Chininsulfates wird noch $^1/_{760}$ als in der Mutterlauge zurückgebliebenes Salz hinzugerechnet; durch Multiplikation der Summe mit 0,829 erhält Stoeder die Menge des Chinins.

Methode Prunier[2])

20 g Rinde mit 10 g Kalkhydrat und 30 g Wasser gemischt und eingetrocknet, werden extrahirt mit 150 g Chloroform, welches $^1/_5$ seines Gewichts 95% Alkohols enthält. Der Auszug wird zur Trockne verdunstet, mit 10% Salzsäure aufgenommen, filtrirt und das Filtrat mit Ammoniak gefällt, der Niederschlag filtrirt, getrocknet und gewogen.

Mit Ammoniak lässt sich das Alkaloïd schwer vollständig fällen, auch ist die ammoniakalische Fällung nicht immer so flockig und compact wie diejenige welche durch Alkali hervorgerufen wird.

Shimoyama[3]) hält ebenfalls weder die Extraction mit weingeisthaltigem Chloroform noch die Fällung mit NH_3 der ausgezogenen und in Salzsäure gelösten Alkaloïde für besonders zweckmässig.

[1]) Haaxman's Tydschrift v. Pharm. in Nederland. 1878. p. 152. — Jahresb. f. Pharm. 1878. S. 94.

[2]) Journal de Pharm. et de chim. 4 Série Tome 29. p. 135. — Archiv d. Pharm. 1879. Bd. 14. S. 378.

[3]) Ibid. 1884. S. 695.

Methode Schacht [1])

5 g Rinde und 2.5 g Kalkhydrat werden mit 30 g Wasser zum Brei gemischt, schliesslich zur Trockne gebracht und im Extractionsapparat mit Alkohol (0,83 spec. Gewicht) erschöpft. Der Auszug wird, nachdem er mit Schwefelsäure angesäuert war, vom Alkohol befreit, der Rückstand mit Wasser angerührt, filtrirt und das Filtrat mit Natronlauge gefällt; man filtrirt auf einem gewogenen Filter, trocknet bei allmälig steigender Temperatur bis schliesslich bei 150° C und wägt.

Methode Flückiger. [2])

20 g Rinde werden in einer Schale mit 80 g Wasser aufgekocht; man lässt den Brei erkalten, rührt dazu eine aus 5 g Kalkhydrat und 50 g Wasser bereiteten Milch und dämpft im Wasserbade ein, bis das Gemenge eine bröcklige noch etwas feuchte Masse bildet. Diese wird im Extractionsapparat (Sohlettapparat) gefällt. Im unten stehenden Erlmeyerkölbchen bringt man 100 cc Aether, erwärmt mittelst dem Wasserbade. Die Extraction dauert 1 Tag. Um zu beurtheilen, ob die Rinde erschöpft ist, schüttelt man einige Tropfen des abfliessenden Aethers mit ungefähr gleich viel einer Auflösung von (332 mg Ik und 454 mg rothen HgI_2 in 100 g Wasser). Tritt keine Trübung mehr auf, so ist die Extraction beendet. Hierauf fügt man zum Aether im Kölbchen 36 cc $^1/_{10}$ n. HCl, destillirt den Aether ab und fügt noch so viel $^1/_{10}$ n. HCl bei, als nöthigenfalls erforderlich, um der Flüssigkeit saure Reaction zu verleihen. Nachdem dieselbe von den grünlich schmierigen Flocken abfiltrirt und abgekühlt ist, mischt man 40 cc $^1/_{10}$ n. Natronlauge bei und wartet die Klärung der über dem Niederschlag stehenden Flüssigkeit ab. Dieselbe muss nach und nach ferner so lange mit Lauge versetzt werden, als dadurch Alkaloïd gefällt wird; hierzu bedient man sich besser einer Lauge von 1.3 spec. Gew. Den Niederschlag wäscht man auf dem Filter nach und nach mit wenig kaltem Wasser aus, bis die abfliessenden Tropfen an die Oberfläche einer kaltgesättigten neutralen wässerigen Auflösung von Chininsulfat gleitend, keine Trübung mehr verursachen. Nachdem keine Tropfen mehr von dem Filtrum abgeklopft werden können, wird dieses gelinde zwischen Löschpapier gepresst und an der Luft getrocknet. Alsdann lässt sich der Niederschlag leicht rein vom Papier wegnehmen und auf einem Uhrglase über Schwefelsäure, ganz zuletzt erst, im Wasserbade trocknen, ohne zusammenzusintern.

---

[1]) Zeitschr. f. Pharm. in Russland. 1881. Nr. 25.

[2]) Jahresber. f. Pharm. 1881/1882. S. 188. — Pharm. Zeitung für Russland. 1881. Nr. 33.

Methode Squibb-Broklyn. [1])

Dieses Verfahren beruht darauf, dass alle Chinaalkaloïde im freien Zustande, nicht aber ihre Salze, in Amylalkohol löslich sind und dass letzterer von den färbenden Stoffen weniger als jedes andere Lösungsmittel aufnimmt. — Praktisch verfährt man nach Squibb in der Weise, dass 1.25 g frisch gebrannter Kalk mit 30 cc Wasser in einer Porzellanschale von etwa 10 cm Durchmesser gelöscht werden, 5 g gepulverte Rinde hinzugegeben und das gut gemischte Gemenge über Nacht digerirt wird. Die alsdann bei niederer Temperatur auf dem Wasserbade getrocknete Mischung wird in der Schale zerrieben und hierauf in einem 100 cc Kölbchen mit 25 cc Amylalkohol übergossen. Jetzt digerirt man im verkorkten Kölbchen im Wasserbade bei Siedetemperatur vier Stunden lang unter häufigen kräftigen Durchschütteln, lässt erkalten und fügt 60 cc Aether (spec. Gew. 0,728) hinzu, worauf man während mindestens einer Stunde häufig und kräftig durchschüttelt. Unter Benutzung eines doppelten Filters von 10 cc Durchmesser wird nunmehr in einem Kolben von 150 cc Inhalt filtrirt, Digerirflasche und Rückstand werden auf dem Filter mit 15 cc einer Mischung aus 1 Vol. Amylalkohol und 3 Vol. Aether in der Weise ausgewaschen, dass man die Waschflüssigkeit aus einer Pipette tropfenweise auf Rand und Inhalt des Filters giebt, letzterer wird wieder in das Digestionsglas zurückgebracht, darin nochmals mit 30 cc der Amylalkohol-Aethermischung 5 Minuten lang tüchtig geschüttelt und schliesslich auf's Neue auf den Filter gegossen um dort ein zweites Mal mit 15 cc der erwähnten Mischung in der bezeichneten Weise gewaschen zu werden, worauf man Filter nebst Inhalt bei Seite legt. Das Filtrat aber wird in den Kolben selbst durch Erwärmen im Wasserbad vom Aether befreit, wobei man nicht allein auf Fernhaltung jeder Entzündungsgefahr, sondern auch auf Vermeidung des Stossens durch Einbringung einer Drahtspirale Bedacht nimmt. Ist die Flüssigkeit auf diesem Wege möglichst eingeengt, so wird sie in die ursprünglich benutzte jetzt tarirte Porzellanschale gegossen und die Verdunstung auf dem Wasserbade so lange fortgesetzt, bis der Rückstand noch 6 g beträgt; er wird in einem Kölbchen von 100 cc gebracht, die Schale mit höchstens 4 cc Amylalkohol nachgespült und 6 cc Wasser nebst 4 cc n. Oxalsäure hinzugegeben worauf man während einer halben Stunde öfters und kräftig schüttelt und die Mischung dann auf ein gut benutztes Doppelfilter bringt, durch welches die wässerige

[1]) Pharm. Zeitung f. Russland. 1882. Nr. 94. — Jahresber. f. Pharm. 1881/1882. S. 184.

Lösung in die wieder untergestellte Schale abrinnt, während der Amylalkohol auf dem Filter bleibt und dort nebst dem Filter mit 5 cc Wasser gewaschen wird. Er wird aber trotzdem wieder in das Fläschchen zurückgegeben und ein zweites Mal mit 1 cc n. Oxalsäure und 10 cc Wasser ausgeschüttelt und auch diese zweite wässrige Flüssigkeit durch das erste nasse Filter mit der früheren vereinigt, schliesslich die Ausschüttelung des zurückgebliebenen Amylalkohols nochmals in gleicher Weise mit derselben Menge Oxalsäurelösung wiederholt. Das genannte wässrige Filtrat dampft man im Wasserbade bei gelinder Wärme auf etwa 15 g ein, bringt es unter Nachspülung mit 5 cc Wasser in einem 100 cc Kölbchen, fügt 20 cc reines Chloroform und 6,1 cc n. Natronlösung hinzu und giesst die etwa 5 Minuten lang geschüttelte Mischung auf ein nasses Filter von 12 cm Durchmesser. Nachdem die wässerige Lösung abgetropft, wird Filter und darin befindliches Choroform mit 5 cc Wasser gewaschen. Jetzt durchsticht man mit einer Nadel die Filterspitze und lässt den Inhalt auf ein zweites, etwas kleineres Filter rinnen, welches man zuvor gut mit Chloroform durchnässt hat und unter welchem ein tarirtes 100 cc Fläschchen steht. Das erste Filter wird mit 5 cc Chloroform auf das zweite nachgespült und letzteres selbst mit einer gleichen Menge Chloroform ausgewaschen. Hat man auf diese Weise die Lösung der Alkaloïden in Chloroform in dem Kochkölbchen vereinigt, so erübrigt nur noch dessen Inhalt in einem Wasserbad zur Trockne zu verdunsten, wobei die Alkaloïde in warzenartigen Häufchen strahlenförmig gruppirter Krystalle an Wand und Boden des Gefässes hängend, zurückbleiben. Findet keine Gewichtsabnahme mehr statt, so wird mit dem Glase, dessen Inhalt bekannt ist, gewogen. Das Gewicht des Inhaltes mit 20 multiplicirt, ergiebt den % Gehalt der Chinarinde an Gesammtalkaloïd im wasserfreien Zustande, wobei der Fehler bei genauer Arbeit 0,2 nicht übersteigt.

Methode H. Meyer.[1])

10 g feines Chinapulver werden in einem tarirten Kolben mit 12 g frisch bereitetes Kalkhydrat und 180 cc 90%igen Alkohol während 1 Stunde auf dem Wasserbade gekocht. Nach vollständigem Abkühlen wird das Gewicht des Kolbeninhaltes durch Zusatz von 90% Alkohol auf 190 g gekocht und tüchtig geschüttelt; man lässt absetzen und filtrirt von der oben stehenden Flüssigkeit 100 cc ab. Das spec. Gew. des Filtrates soll im Durchschnitt 0,84 sein. Mit Rücksicht auf die angewendeten 22 g (10 + 12) fester Substanz, ist das

[1]) Archiv d. Pharm. 1882. S. 721.

Gewicht der Flüssigkeit = (190—22) = 168 g = 84 × 2, die 100 cc des Filtrates (0,84 spec. Gew.) repräsentiren somit die Alkaloïde aus 5 g Rinde; dieselben bringt man in eine Schale, spült mit Alkohol nach und fügt 20 cc 1 % Schwefelsäure hinzu. Durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade entfernt man unter fortwährendem Umrühren den Alkohol, wodurch sich Chinovasäure, Chinovin und wachsartiges Fett absondern. Nach Abkühlung fügt man noch 10 cc Wasser hinzu und filtrirt im Scheidetrichter, und wäscht nach bis Pikrinsäure keine Fällung mehr hervorruft. — Im Scheidetrichter schüttelt man nach Zusatz von Natronlauge mit Chloroform wiederholt aus; die Ausschüttelungen werden verdunstet und der Rückstand im Luftbade bei 110 ° C. getrocknet und nach dem Erkalten im Exsiccator gewogen.

Shimoyama[1]) bestätigte durch seine Versuche die vollständige Extraction nach der Meyer'schen Methode.

Methode Shimoyama.[1])

Shimoyama und D. A. Meyer änderten obiges Verfahren von H. Meyer, indem sie nur die Chloroformextraction modificirten, weil die Ausschüttelung im Scheidetrichter zu viel Zeit in Anspruch nimmt, indem das Chloroform sich durch die entstehenden Emulsionen schwer von der wässerigen Flüssigkeit trennt. Eine abgewogene Menge des Auszuges (nach dem Verfahren H. Meyer's erhalten) wurde in einer Schale mit 20 cc 2 % H_2SO_4 versetzt, vom Alkohol befreit und bis zu 20 cc concentrirt. Nach dem Filtriren und Auswaschen wurde das Filtrat in einem Schälchen mit 1 g MgO versetzt und unter fortwährendem Umrühren eingetrocknet. Das trockne Pulver wurde zerrieben und in einem eigens dazu construirten Extractionsapparate während 1½ Stunde mit Chloroform extrahirt. Der Verdampfungsrückstand des Extractes wurde bei 100 ° getrocknet und dann gewogen. Das Alkaloïdgemenge war nicht mehr gefärbt als das nach der H. Meyer'schen Methode erhaltene und meist völlig krystallinisch. Die Analysen stimmen immer sehr gut unter einander.

Noch sei schliesslich der Vorschläge von Perret[2]) gedacht, welcher die Chinarinde mit Alkohol unter Zusatz von Natronwasserglas wiederholt extrahirt, die Auszüge concentrirt, mit Aether drei Mal behandelt, den ätherischen Auszug verdampft und den Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure aufnimmt. Das Chinin wird als Sulfat direct oder nach dem Ausfällen mit oxalsaurem Ammon als Oxalat gewogen.

[1]) Archiv d. Pharm. 1884. S. 696.
[2]) Fresenius, Zeitschr. f. analyt. Chemie. 13. 328.

Ueber die Bestimmung des Chinins als Herapathit.

Im Jahre 1873 theilte de Vry[1]) mit, in welcher Weise er die von Herapath entdeckte Verbindung des Chinins mit J und Schwefelsäure zur quantitativen Bestimmung dieses Alkaloïds benützte. Bouchardat (1845) beobachtete zuerst die schön krystallinische Verbindung, welche man erhält, wenn man weingeistige Jodlösung zu einer weingeistigen Chininlösung tröpfeln lässt. Diese in Wasser und kaltem Alkohol fast unlösliche Verbindung hat die Zusammensetzung:

$$4\,C_{20}\,H_{24}\,N_2\,O_2\,3\,H_2\,SO_4\,2\,HJ\,4\,J.$$

Sie wurde 1852 von Herapath näher untersucht und nach ihm Herapathit genannt. De Vry fand jedoch, dass die Anwendung des freien Jods grosse Schwierigkeiten bietet und brauchte deshalb später statt einer alkoholischen Jodlösung, eine alkoholische Lösung der Verbindung aus amorphem Kinaalkaloïd mit J und $H_2\,SO_4$ bestehend. Er veröffentlichte später eine neue verbesserte sogenannte Herapathitmethode,[2]) die im Jahre 1880 in folgender Weise festgestellt wurde:

Darstellung des Reagens. Chinoidin-Jodsulfat.

1 Th. käufliches Chinoidin wird mit 1 Th. Benzol auf dem Wasserbade erwärmt, nach dem Erkalten die klare Lösung von dem ungelösten abgegossen und mit einem Ueberschusse verdünnter Schwefelsäure (1 : 10) geschüttelt, welche das in Benzol gelöste Chinoidin aufnimmt und eine röthlich-gelbe Lösung von Chinoidinsulfat bildet. Zu dieser in eine Schale gebrachten Lösung, giebt man unter beständigem Umrühren langsam eine Lösung von 1 Th. Jod und 2 Th. JK in 50 Th. Wasser, so dass kein Theil der Chinoidinlösung mit einem Ueberschuss von Jod in Berührung kommt. Jede 2 Theile in saurer Lösung befindliches Chinoidin erfordern 1 Th. Jod. Dabei entsteht ein orangegelber flockiger Niederschlag von Chinoidin-Jodsulfat, der entweder von selbst oder bei Temperaturerhöhung sich zu einer dunkelbraun-rothen harzigen Masse vereinigt, während die überstehende Flüssigkeit klar und schwach gelb wird. Um einen Ueberschuss von Jod zu vermeiden, ist absichtlich nicht so viel Jod vorgeschrieben, dass alles Chinoidin als Jodsulfat gefällt wird. Es enthält die Flüssigkeit noch Chinoidin, welches in

[1]) Haaxman's Tydschrift v. Pharm. in Nederland. 1873. p. 165. — Pharm. Journal. 1875. Dec. p. 461. — Jahresbericht für Pharm. 1875. S. 103.

[2]) American Journ. of Pharm. 1880. Juli. p. 394. — Haaxman's Tydschrift v. Pharm. in Nederland. 1881. p. 67. — Jahresber. f. Pharm. 1881/82. S. 670.

sehr reinem Zustande erhalten werden kann, wenn vor dem Fällen des Alkaloïds mit Natronlauge etwas SO_2 zugesetzt wird. Die Flüssigkeit wird abgegossen und die harzige Substanz auf dem Wasserbade erhitzt und mit Wasser gewaschen. Darnach wird sie erwärmt, bis alles Wasser verdampft ist, worauf sie bei der Temperatur des Wasserbades weich und zähe, nach dem Erkalten aber hart und spröde ist. 1 Theil dieser Substanz wird auf dem Wasserbade mit 6 Th. Alkohol (92 —94%) erwärmt, wobei sie sich löst. Beim Erkalten scheidet sich etwas der gelösten Substanz aus. Die klare, dunkel gefärbte Lösung wird auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand in 5 Th. kaltem Alkohol gelöst. Diese zweite Lösung hinterlässt nur eine geringe Menge Unlösliches; die davon durch Decantiren oder Filtriren erhaltene klare Lösung bildet das Reagens, welches de Vry seit Anfang des Jahres 1875 als Chinoidin-Jodsulfat zur qualitativen und quantitativen Bestimmung des krystallisirbaren Chinins benutzte.

Anwendung des Reagens zur quantitativen Chininbestimmung.

1 Th. des Alkaloïdgemenges, bei der Analyse der Rinde erhalten, d. h. derjenigen Alkaloïde, welche aus den Gesammtalkaloïden durch Aether ausgeschüttelt wurden, wird gelöst in 20 Theilen Alkohol (92—95%), welche 1,55% H_2SO_4 enthalten um eine alkoholische Lösung des sauren Chininsulfates zu erhalten, und noch 30 Theile Alkohol (92—95 %) hinzugefügt. Die Säuremenge darf nicht vermehrt werden, weil sich sonst die Löslichkeit des Chinin-Jodsulfats in Alkohol erhöht. Aus dieser Lösung wird das Chinin durch sorgsamen Zusatz des oben erwähnten Reagenzes mittelst einer Pipette als braunrother Niederschlag von Chinin-Jodsulfat gefällt; sobald alles Chinin gefällt und ein geringer Ueberschuss des Reagenzes zugesetzt ist, nimmt die Flüssigkeit eine intensiv gelbe Färbung an.

Das die Flüssigkeit und den Niederschlag enthaltende Becherglas wird auf dem Wasserbade bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird das Glas gewogen, um die Menge seines Inhalts zu kennen, und eine später nothwendige Correctur vornehmen zu können. Chinin-Jodsulfat ist zwar in Alkohol nur wenig löslich aber nicht absolut unlöslich, deshalb muss man eine Correctur der Menge vornehmen, welche nicht nur durch den Alkohol zum Lösen der Alkaloïde, sondern auch durch den im Reagens enthaltenen gelöst wurde. Der Herapathit wird auf einem kleinen Filter gesammelt (Trichter und Filter vorher gewogen) und mit einer gesättigten Lösung von Herapathit in Alkohol gewaschen. (De Vry bediente sich zu Rindenanalysen stets einer Lösung, welche durch Schütteln

eines Ueberschusses von bei 100° getrocknetem Herapathit mit Alkohol von 92—94 % hergestellt wurde.) Jörgensen fand, dass bei + 16° C. 1 Th. Alkohol im Durchschnitt 0,00125 Th. Herapathit löst. Die Temperatur des Arbeitsraumes ist nebensächlich, vorausgesetzt, dass sie während der Operation sich gleich bleibt. Natürlich muss die Menge des bei dieser Temperatur in Alkohol gelösten Herapathits bestimmt werden, weil sie mit der Temperatur variirt. Nach vollständigem Auswaschen wird der Trichter mit dem nassen Filter gewogen, das Filter im Trichter getrocknet und wieder gewogen, um die im Filter gebliebene Menge von gelöstem Herapathit und die, welche der gelöste Herapathit nach dem Verdunsten des Alkohols auf dem Filter liess, festzustellen. Diese im Filter verbliebene Lösungsmenge wird von der Gesammtmenge der Flüssigkeit abgezogen, und aus dem sich hieraus ergebenden Reste berechnet man mit Berücksichtigung der Temperatur des Laboratoriums während der Analyse die Correctur.

Das trockne Chinin-Jodsulfat wird von dem Filter genommen und auf dem Wasserbade zwischen zwei grossen Uhrgläsern weiter getrocknet, die so dicht auf einander schliessen, dass das Gewicht der Substanz ohne Luftzutritt bestimmt werden kann. Bleibt das Gewicht constant, so wird es der berechneten Correction zuaddirt; die Summe dieser Addition ist die Gesammtmenge des Chinin-Jodsulfats aus der in Arbeit genommenen Menge des in Aether löslichen Alkaloïdgemisches, und hieraus lässt sich die Menge des krystallisirbaren Chinins nach der Jörgen'schen Formel $4\,C_{20}\,H_{24}\,N_2\,O_2\,3\,H_2\,SO_4\,2\,HJJ_4$ berechnen. Nach dieser Formel entspricht 1 Theil bei 100° C. getrocknetes Chinin-Jodsulfat, 0,55055 Theilen reines, wasserfreies Chinin oder 0,734 g reines Chinindisulfat.

C. Hielbig[1]) findet bei seiner kritischen Prüfung der Bestimmungsmethoden der Chinaalkaloïde, dass bei obigem Verfahren de Vry's ein Theil des krystallinischen Chinin-Herapathits zur Auflösung 600 Th. Alkohol (90 %) braucht, und dass der amorphe Herapathit aus dem Chinintartrat aus C. China rubrae 465 Th. des Alkohols zur Lösung erfordert. Er giebt daher folgende Correctur an: für je 1 g der Mutterlauge, aus welcher Chininherapathit abgeschieden wurde, sei 0,00125 g Chinin zu addiren und für je 1 g der gesättigten Herapathitlösung, die mit dem Niederschlag im Filter eingetrocknet war, 0,0009 g Chinin zu subtrahiren.

---

[1]) Pharm. Zeitschr. f. Russland. 1880. S. 451. — Jahresber. f. Pharm. 1881/82. S. 675.

A. Christensen[1]) hat die Methode de Vry's (jedoch nicht unter genauer Befolgung aller oben angegebenen Cautelen) geprüft und zwei Hauptfehlerquellen darin gefunden, nämlich, dass bei hohem Cinchonidingehalt, Cinchonidin-Jodsulfat gefällt werden kann und dass Chininperjodsulfat mit höherem Jodgehalt als mit dem des Herapathits gebildet wird, wenn man nicht in der Kälte fällt und dann bald filtrirt.

Y. Shimoyama[2]) prüfte obige Methode eingehend und verwirft sie als unbrauchbar aus folgenden Gründen: er erhielt nie reinen Chininherapathit, sondern waren immer andere Alkaloïde beigemengt; ebenso hält er die Trennung des Chinins vom Cinchonidin nach de Vry's Vorschrift für nicht möglich, wenn das Gemisch aus viel mehr Cinchonidin wie aus Chinin besteht. Er erhält sodann hauptsächlich Cinchonidinherapathit mit etwas Chinin beigemengt.

Shimoyama prüfte den Herapathit, erhalten aus einem Gemisch der vier Hauptalkaloïde auf optischem Wege, indem er die Krystalle mit Wasser übergoss und unter SO_2-Zusatz zersetzte; aus dieser Lösung fällt er das Alkaloïd durch Natronlauge, wäscht völlig aus und trocknet bei 110 °. [Anm.: Verfasser giebt nicht an, dass er die ablaufende Lauge und das Waschwasser (beide sind alkaloïdhaltig) mit Aether ausschüttelt und den Verdampfungsrückstand zum Ganzen hinzufügte; solches könnte vielleicht einen Einfluss auf das Resultat, durch die optischen Versuche erhalten, ausüben, indem die Alkaloïde einen verschiedenen Lösungsgrad in schwach alkalischem Wasser besitzen.] Das Alkaloïd wurde in 15 cc 97 Vol. procentigen Alkohol gelöst und mit dem Wild'schen Polaristrobometer analysirt. Das Resultat zeigte eine grosse Differenz mit der specifischen Drehung des reinen Chininsulfats. Verfasser sagt zuletzt: „de Vry's Methode ist nur dann brauchbar, wenn der Chiningehalt in einer Alkaloïdmischung über 30 % beträgt und man eine für alle Fälle brauchbare Correctur finden könnte. Letzteres ist aber nicht möglich, deshalb ist die Methode de Vry's zu verwerfen".

C. Hielbig's Vorschrift: aus den erhaltenen Tartraten des Chinins und des Cinchonidins, das Chinin als Herapathit abzuscheiden, hält Shimoyama ebenfalls für unbrauchbar. Nach Hielbig's Vorschrift sei die Verdünnung des säurehaltigen Weingeistes zu gering, um Cinchonidinherapathit in Lösung zu

[2]) Separatabdruck der Pharm. Zeitschr. f. Russland. 1881. S. 11. — Jahresber. f. Pharm. 1881/82. S. 675.

[3]) Separatabdruck. Archiv d. Pharm. 1885. 23. Bd. 3. Heft.

erhalten; die Vorschrift sei aber brauchbar in den Fällen, wo es sich darum handelt, in einer Lösung, die neben indifferenten Körpern keine anderen Alkaloïde als Chinin enthält, dieses Letztere quantitativ zu bestimmen.

Im Gegensatze zu Christensen findet er, dass sich bei der Fällung in der Wärme unter Zusatz von überschüssigem Reagens kein Chininperjodsulfat bildet. Der in der Kälte auftretende Chininherapathit ist amorph und leichter löslich als der krystallisirte.

Zum Schlusse bemerkt Shimoyama dass sich Chinin nicht durch Aether von Cinchonidin trennen lässt, wofür er einige Belege anführt.

Säuremethoden.

Methode Rabourdin.[1])

Die zerkleinerte Rinde wird mit einem Wasser ausgezogen, welches in 102 Theilen 2 Theile Salzsäure enthält. Graue Chinarinden brauchen davon ihr 5—6½ faches, und gelbe Chinarinden ihr 7—10 faches Gewicht. Der filtrirte Auszug wird mit einer angemessenen Menge von Kalilauge versetzt und darauf mit Chloroform geschüttelt. Das Kali macht die Chinabasen frei und das Chloroform löst sie auf; dasselbe wird abdestillirt und die Alkaloïde werden gewogen.

Die von v. d. Burg[2]) geprüfte Methode soll nach ihm zur Bestimmung der Gesammtmenge der Alkaloïde ein ungünstiges Resultat liefern, weil die Extraction bei gewöhnlicher Temperatur mit 4 % HCl höchst mangelhaft und unvollständig ist.

Gunning[3]) findet ebenfalls die Extraction unter obigen Umständen unpractisch und umständlich, da z. B. 10 g der Rinde nicht weniger als 15000 cc salzsaures Wasser bis zur völligen Erschöpfung verlangen, da dadurch ferner zu viele fremde färbende fest anhaftende Bestandtheile der Rinde mit ausgezogen, dann durch Alkalien mit ausgefällt und aus dem Niederschlag von Alkohol mit aufgelöst werden, und da er daher bei seinen Prüfungen der Chinarinden von dieser Ausziehungsweise ganz abgestanden sei.

[1]) Compt. rendus. 1850. S. 782. — Jahresbericht für Pharm. 1851. S. 19. 1865.

[2]) Zeitschrift für Chemie. 1866. S. 435. — Zeitschrift analyt. Chem. 4. 273.

[3]) Haaxman's Tydschr. v. Pharm. in Nederland. 1870. p. 146. — Jahresber. Pharm. 1870. S. 128.

Methode Clauss.[1])

Man erschöpft 10 g grob zerstossene Rinde mit etwas Schwefelsäure haltendem Wasser (kalt oder warm?), neutralisirt den filtrirten Auszug mit MgO, bringt das Ganze zur Trockne und zieht mit Aether das Chinin, das Cinchonin mit Alkohol aus. Die Auszüge lassen beim Verdunsten schwach gefärbte Rückstände zurück.

Methode Duflos.[2])

Die Extraction geschieht mittelst schwefelsäurehaltigem Wasser, der Extract wird mit MgO zur Trockne gebracht und mit Alkohol extrahirt. Die alkoholische Lösung wird verdunstet, der Rückstand mit Aether ausgezogen, der ätherische Auszug mit Alkohol vermischt, mit Salzsäure angesäuert und die Alkaloïde mit $PtCl_4$ gefällt.

Methode Winkler.[3])

Die fein gepulverte Rinde wurde mit 80 % Weingeist ausgezogen, die Auszüge filtrirt, das Filtrat verdunstet, der hinterlassene Rückstand zerrieben und mit sehr verdünnter Schwefelsäure ausgezogen; die filtrirten sauren Lösungen wurden mit Soda übersättigt, das ausgefällte Alkaloïd getrocknet, in Alkohol gelöst und die Lösung verdunstet.

Methode de Vry.[4])

10 g möglichst fein gepulverte Chinarinde wird mit 80 cc eines Wassers, dem man 4 % rauchende Salzsäure zugesetzt hat, während 24 Stunden der Maceration überlassen. Man deplacirt in einem Glasrohr mit etwa zur Hälfte dünner ausgezogenen Spitze mit salzsäurehaltigem Wasser, bis der Gesammtauszug möglichst genau 150 g beträgt; man versetzt denselben nun mit überschüssiger titrirter concentrirter Lösung von Natronlauge und schüttelt tüchtig; man filtrirt nun und trocknet die Chinabasen vorsichtig, zieht sie mit 20 g Alkohol ((0,8 spec. Gew.) aus, filtrirt und verdunstet die Auszüge, welche nach dem Trocknen gewogen werden.

Methode Hager.[5])

10 g Chinarinde grob oder fein gepulvert, mit einer Mischung von 130 g Wasser und 20 Tropfen KOH (spec. Gew. 1,3) übergossen und unter öfterem Umrühren $^1/_4$ Stunde gekocht; fügt

[4]) Russ. Zeitschr. f. Pharm. 1863. S. 585. — Jahresber. für Pharm. 1863. S. 16.

[1]) Handboek der Pharmacop. Neerl. 1874. S. 285.

[2]) Archiv d. Pharm. 1868. S. 112.

[3]) Haaxman's Tydschr. v. Pharm. in Nederland. 1869. S. 289. — Jahresber. f. Pharm. 1869. S. 80. — Ibid. 1870. S. 126.

[4]) Pharm. Centralhalle. X. 137. 145. — Jahresber. f. Pharm. 1869. S. 78.

dazu 15 g Schwefelsäure (spec. Gew. 1,115), setzt das Kochen noch ¼ Stunde fort, lässt etwas erkalten, bringt die ganze Masse in einen graduirten Cylinder, um sie darin gleichförmig mit Wasser zu mischen, bis ihr ganzes Volumen 110 cc oder 110 g Wasser entspricht. Man filtrirt und giebt zum ganzen Filtrat (nicht durch Nachwaschen vermehrt) 50 cc einer gesättigten Lösung von Pikrinsalpetersäure in Wasser. Nach halbstündiger Ruhe wird der Niederschlag abfiltrirt, gewaschen, bei 100° getrocknet und gewogen. Dieser Niederschlag ist ein Gemisch der Verbindungen von Pikrinsalpetersäure mit den vorhandenen Chinabasen; er ist so unlöslich in Wasser, dass 1 Th. davon 12500 Theile Wasser zur Lösung bedarf. Nach diesem Niederschlag erfolgt die Berechnung:

Zunächst erhöht man das Gewicht desselben auf das Volum der ganzen Abkochung; sie betrug 110 cc und wie viel davon auch für die Fällung verwandt worden war, so erhöht man seine Gewichtsmenge proportional für 110 cc, um seine Quantität für die angewandten 10 g Rinde zu erhalten und multiplicirt man die so erhaltene Menge mit 10, so bekommt man seine Gewichtsmenge für 100 Theile der Chinarinde.

E. van der Burg[1]) hat obiges Verfahren einer sehr genauen experimentellen Nachprüfung unterzogen, aber mit so ungenügenden Resultaten, dass dasselbe kein Vertrauen verdienen soll, weil auch bei genauer Befolgung des Extrahirens eine nicht unbedeutende Menge von den Chinabasen in den Rinden stecken bleibe, und weil nachher durch die Pikrinsalpetersäure aus dem Auszuge noch andere fremde Körper mit den Chinabasen niedergeschlagen würden, und als solche mit in die Berechnung gelangten.

Methode Hager.[2])

Hager hat seine Methode (s. Jahresber. f. Pharm. 1869. S. 78) nach allen Seiten hin geprüft, und dadurch zu zeigen versucht, wo und wie van der Burg Fehler begangen hatte.

[Auch Medin[3]) widerlegt ebenfalls die Kritik van der Burg's und weist nach, dass die Pikrinsalpetersäure die Chinabasen aus einer mit Schwefelsäure hergestellten sauren Lösung vollständig niederschlägt und dass das Waschwasser keine beachtenswerthe Menge des erhaltenen Niederschlages auflöst].

Hager hat nun in seinem Verfahren einige Verbesserungen

---

[1]) Haaxman's Tydschr. v. Pharm. in Nederland. 1870. S. 137. — Jahresber. f. Pharm. 1870. S. 127.

[2]) Pharm. Centralhalle. XII. 201—206. 209—210. — Jahresber. f. Pharm. 1871. S. 77.

[3]) Upsala Läkareförenings Förhandlingar. VI. 268.

ermittelt und in dasselbe eingeführt und erklärt er nun dasselbe für die genaueste und sicherste Methode:

16 g mittelgrobes Pulver werden mit 280 cc Wasser und 25 cc 90 %igen Alkohol in einer Porzellanschale zum Sieden erhitzt, 25 cc Schwefelsäure (spec. Gew. 1,15) hinzugefügt und weiter im Sieden erhalten, bis die Mischung nahe zur Hälfte concentrirt worden ist und lässt völlig erkalten; hierauf rührt man die gesammte Decoctmasse mit einer kalten Auflösung von 8 g Bleizucker in 30 g Wasser innig durcheinander, verdünnt mit Wasser bis Alles genau 190 g wägt, lässt ½ Stunde lang ruhig stehen und bringt die Gesammtmasse auf den Filtrum. 100 cc Filtrat wägen 104—104,5 g und entsprechen 10 g der angewandten Rinde. Man fällt die Alkaloïde mit der Pikrinsalpetersäure; das Trocknen und Wägen der erhaltenen Fällung muss sehr vorsichtig geschehen. Man erhält also durch Wägen und Berechnung des Niederschlages die Angabe des summarischen Gehaltes an den vier Hauptchinabasen.

Nach C. Schacht[1]) zeichnet sich die obige Methode durch Glätte und Schnelligkeit in der Ausführung allerdings sehr vortheilhaft aus, aber er hat mittelst derselben bei sehr zahlreichen Wiederholungen aus der China-Calisaya doch niemals so viel Chinabasen erhalten können, wie Hager angiebt.

Hielbig[2]) zeigte durch seine Versuche, dass die Methode Hager's, d. h. die Anwendung der Pikrinsalpetersäure als Fällungsmittel bei genauen quantitativen Rindenanalysen nicht Anwendung finden darf, weil trotz geringer Verschiedenheit der Chinabasen in ihren Atomgewichten ein grosser Fehler in die Berechnung einschleicht.

H. Meyer[3]) giebt an, dass nach seinen Erfahrungen die Methode Hager's einen ungewöhnlich niedrigen Gehalt ergiebt und sie somit keineswegs empfehlenswerth sei. Hierbei ist es fraglich, ob der zu niedrige Gehalt durch eine unvollständige Extraction verursacht wird, oder durch das Präcipitiren schon in Auflösung gebrachter Alkaloïden durch Bleiacetat; ferner ob durch Pikrinsäure nur allein Alkaloïde oder auch Verunreinigungen niedergeschlagen werden? Das Letztere scheint in der That der Fall zu sein.

Methode C. Schacht.[4])

Schacht fand, dass ein geeigneter Glycerinzusatz das

[1]) Archiv f. Pharm. 1871. S. 99.
[2]) Pharm. Zeit. f. Russland. 1880. S. 332.
[3]) Archiv f. Pharm. 1882. S. 818.
[4]) Ibid. 1871. S. 97. — Jahresbericht f. Pharm. 1871. S. 88.

völlig erschöpfende Extrahiren sehr beschleunigt und basirte er darauf folgendes Verfahren:

Man übergiesst 10 g Rinde mit 100 g Wasser, 50 g Glycerin und 2 g Salzsäure (spec. Gew. 1.12) und überlässt sie 12 Stunden der Maceration. Man filtrirt, versetzt das klare Filtrat mit Kalilauge und schüttelt wiederholt mit Amylalkohol aus; die Ausschüttelungen werden verdunstet und die Alkaloïde in verdünnter Schwefelsäure gelöst (spec. Gew. 1.16) und mit einer Mischung von 1 Th. Natronlauge (spec. Gew. 1.13) und 9 Th. Wasser gefällt, nach mehrstündiger Ruhe werden die Basen filtrirt, getrocknet und gewogen.

Methode de Vry. [1])

Die fein gepulverte Rinde wird mit einem gleich grossen Gewicht norm. Salzsäure und der dreifachen Menge Wasser unter häufigem Umrühren 12 Stunden lang macerirt, dann in einem Verdrängungsapparat colirt und Wasser nachgegossen bis die abtröpfelnde Flüssigkeit nicht mehr durch Natronlauge getrübt wird. Die Colatur wird dann etwa das 10fache Gewicht der in Arbeit genommenen Rinde besitzen, wenn die Verdrängung vollständig gelungen und keine falschen Wege entstanden sind. Die Flüssigkeit wird mit verdünnter Natronlauge bis zur sehr schwachen Färbung versetzt, dann wieder mit verdünnter Essigsäure geklärt, bis nahe an den Siedepunkt erhitzt und bei dieser Temperatur oxals. Kalium hinzugefügt. Der so mit ein wenig Chinaroth ausgefällte oxalsaure Kalk wird abfiltrirt und die jetzt ganz helle Lösung der Alkaloïde mit Chloroform und einem Ueberschuss von Natronlauge in einem Scheidetrichter ausgeschüttelt. Hat man 15 g Rinde genommen, so genügen 100 g Chloroform; dieses lässt man in einen tarirten Kolben ablaufen, schüttelt die Flüssigkeit noch einmal mit 100 g Chloroform aus, die man ebenfalls in denselben Kolben ablässt. Das Chloroform wird auf dem Wasserbade abdestillirt und nachher Luft durch den Kolben geleitet, bis er vollständig trocken ist. Das Nettogewicht betrifft die reinen Alkaloïde.

Ein weniger genaues Resultat bekommt man, wenn man den sauren Auszug mit überschüssiger Natronlauge ausfällt, den Niederschlag trocknet und wägt. — Es erfordert diese Methode eine Correction wegen der in der alkalischen Flüssigkeit gelöst bleibenden Alkaloïde. De Vry fand, dass ein Liter dieser Flüssigkeit 0,41 g zurückhielt.

De Vry behauptet ferner, dass die Extraction mit Salzsäure die Alkaloïde in einem naturgemässeren Zustande erhält,

[1]) Haaxman's Tydschr. v. Pharm. in Nederland. 1880. S. 17. — Jahresber. f. Pharm. 1880. S. 157.

als wenn man die Rinde mit Kalk und Alkohol behandelt, indem ihre alkoholische Lösung im ersteren Falle stärker links drehend ist.

Eyckman [1]) giebt als Resultat seiner Prüfung des obigen Verfahrens an, dass die Säuremenge zur Extraction der Alkaloïde nicht genügt, dass die Chloroformausschüttelungen sich schwer absetzen und viel Zeit in Anspruch nehmen; dass 1.5% oxalsaures Kali nicht genügt, um den gelösten Kalk zu fällen und dass das salzsaure Percolat, nachdem Natronlauge bis zur schwachen Trübung zugesetzt worden war, durch Hinzufügen von Essigsäure nie wieder vollkommen klar wurde.

H. Meyer [2]) bestätigt die Angabe Eyckman's, dass 1.5% oxalsaures Kali nicht hinreichend ist, um bei den von ihm untersuchten Proben allen in Auflösung gekommenen Kalk abzuscheiden, da im Filtrat stets noch Kalk nachgewiesen werden konnte. Verfasser sucht aber die Erklärung in der schwach sauren Reaction der Flüssigkeit, worin schon durch Beifügung von Natronlauge die erste Trübung entstanden war; diese saure Reaction rührt von Salzsäure her, also kann der Kalk sich niemals vollständig absetzen; die Trübung verschwindet durch Essigsäure nie vollkommen. Meyer resumirt daher aus seinen Betrachtungen, dass die Methode de Vry zeitraubend ist und zu wenig Alkaloïd liefert.

Methode Hielbig. [3])

25 g auf's feinste gepulverte Rinde wird mit 100 cc 1% schwefelsäurehaltigem Wasser einen Tag macerirt, darauf 500 cc Alkohol (95%) zugesetzt, zwei Stunden macerirt, schliesslich 25 g fein gepulverten Kalkhydrat hinzugefügt und 2 Tage schüttelnd stehen gelassen. Man kocht dann ½ Stunde auf dem Wasserbade; nach dem Auskochen wird heiss filtrirt und mit warmem Alkohol (95%) nachgewaschen.

Den vereinten Filtraten wird über den Neutralitätspunkt hinaus verdünnte Schwefelsäure (1:7) zugetröpfelt; man lässt 24 Stunden stehen, filtrirt vom Gips ab und destillirt das Filtrat bis zu 200 cc ab, welche mit 15 cc 2% Schwefelsäure versetzt, eingedampft werden. Nach dem Erkalten wird mit Wasser aufgenommen, filtrirt und die harzigen Rückstände mit schwefelsäurehaltigem Wasser durchgeknetet und so extrahirt. Diese braune Auflösung sämmtlicher Alkaloïden wird zur stark alkalischen Reaction mit Soda versetzt, auf dem Wasserbade

[1]) Haaxman's Tydschr. v. Pharm. in Nederland. 1881. S. 124.
[2]) Archiv der Pharm. 1882. S. 733.
[3]) Pharm. Zeitschr. f. Russland. 1880. S. 326.

bis auf 20 cc eingedampft und kalt filtrirt. Der Alkaloïdrückstand wird wiederholt im Mörser mit wenig Wasser zerrieben und auf dem gewogenen Filter filtrirt, das feuchte Filter mit dem Inhalte wird zwischen Filtrirpapier gepresst, das vom Filter sich leicht ablösende Alkaloïdgemenge auf ein Uhrglas gebracht, darauf das Filter gelegt und beides zuerst bei Zimmertemperatur, dann bei einer Temperatur von 110° C etwa 3—4 Stunden getrocknet und das Gewicht des Filters abgezogen.

Die im Mörser, so wie auch im Becherglase haften gebliebenen geringen Alkaloïdmengen werden mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht und den Filtraten des abfiltrirten Niederschlages zugefügt. Die Filtrate werden mit Chloroform drei Mal ausgeschüttelt und das Alkaloïd nach dem Verdunsten des Chloroforms und nach dem Trocknen bei 110° gewogen.

Das mit Alkohol erschöpfte Rindengemenge wird mit 300 cc schwefelsäurehaltigem Wasser neutralisirt bis ein nicht geringer Säureüberschuss vorwaltet, etwa 2 Stunden gekocht und dann filtrirt. Der Auszug wird jetzt mit Ammoniak versetzt bis zur schwach sauren Reaction, auf dem Wasserbade concentrirt, und filtrirt. Dieses Filtrat wird mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt und drei mal mit Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroformverdunstungsrückstand bei 110° C getrocknet und gewogen. Die beim Eindampfen des alkoholischen Auszuges sich abscheidenden harzigen Theile werden in schwefelsäurehaltigem Alkohol gelöst, mit Wasser versetzt, filtrirt und das Filtrat, nachdem mit Sodalauge alkalisch gemacht worden war, mit Chloroform ausgeschüttelt und der erhaltene Chloroformverdunstungsrückstand bei 110° C getrocknet und gewogen. Behufs Reinigung werden sowohl der mit Soda gefällte Niederschlag, als auch die aus den Filtraten durch Ausschütteln erhaltenen Chloroformverdunstungsrückstände in wenig verdünnter Essigsäure gelöst. Das Alkaloïdacetatgemenge wird von überschüssiger Säure im Dampfbade befreit, dann abgekühlt und ohne Wärmeanwendung mit wenig Wasser aufgenommen, wobei sich ein dunkler Niederschlag absetzt, der abfiltrirt, mit möglichst wenig Wasser gut nachgewaschen, bei 110° C getrocknet, gewogen und von der Menge früheren Gewichts abgezogen wird; hieraus wird nun der Gesammtalkaloïdgehalt des bei 120° getrockneten Rindenpulvers in % berechnet.

H. Meyer findet, dass eine vorherige Maceration der Rinde den Alkaloïdgehalt nicht steigern wird, auch dass die Auskoch-

---

[1]) Archiv f. Pharm. 1882. S. 728.

ung mit Kalk und Alkohol sämmtliche Alkaloïde in Lösung bringt.

Methode Eyckman.[1])

Man nimmt eine aus 15 cc Chloroform, 4 cc Eisessig bestehenden Macerationsflüssigkeit, womit das feine Chinapulver in einem von unten dünn ausgezogenen und dort mit einem Pfropfen Zupfleinwand versehenen Reagirröhrchen tüchtig gemischt und 1—3 Mal 24 Stunden in Contact gelassen wird. Nach dieser Zeit (24 Stunden genügen) bricht man das untere, scharf ausgezogene Ende ab, lässt vollkommen abfliessen und deplacirt dann mit Alkohol (98%). Das auf dem Wasserbade schnell zu einem dicken Extracte eingedampfte Percolat wird unter gleichzeitiger Erwärmung mit 5 cc Salzsäure (10%) abgerieben, nach Abkühlung mit einer gleichen Menge Wassers vermischt, in einem Scheidetrichter filtrirt, abgewaschen und ausgeschüttelt mit Chloroform. Verfasser giebt an, dass die alkoholische Deplacirung 4 Stunden währt und nur 40 cc Alkohol erfordert. Der Chloroformverdunstungsrückstand ergab die Alkaloïdmenge.

H. Meyer [2]) prüfte obige Methode und erhielt er niedrigere Resultate als wie mit der Kalkalkoholmethode; auch fand er, dass die angegebenen 40 cc (98%) Alkohol zur vollkommenen Deplacirung nicht genügten und gelang es ihm nicht, in 4 oder 5 Stunden vollkommen zu deplaciren; stets brauchte der Versuch 8 oder mehr Stunden.

Shimoyama [3]) bestätigt im Allgemeinen Meyer's Kritik der Eyckman'schen Methode; zur vollständigen Extraction wurden mindestens 270 cc Weingeist verbraucht.

Ammoniakmethoden.

Methode Prollius.[4])

Nach Prollius soll Ammoniak ein zur Eliminirung der Chinaalkaloïde aus ihren natürlichen Verbindungen angenehmeres Mittel sein als Kalkhydrat. Der mit ammoniakhaltiger Flüssigkeit erhaltene Chinarinden-Auszug wird später mit Kalkhydrat entfärbt.

[1]) Haaxman's Tydschr. v. Pharm. in Nederland. 1881. p. 116.
[2]) Archiv d. Pharm. 1882. S. 815.
[3]) Ibid. 1884. S. 697.
[4]) Archiv d. Pharm. 1881. S. 85. — Pharm. Zeitschr. f. Russl. 1881. S. 800. — Jahresber. f. Pharm. 1881/82. S. 179.

Wird eine Mischung von:

38 g Alkohol,
10 „ Chloroform,
2 „ Ammoniak,
5 „ gepulverte Rinde

in einer verschlossenen Flasche durchgeschüttelt, so entsteht alsbald eine weinrothe Lösung, in welcher sich sämmtliche Alkaloïde der Chinarinde in ihrer ganzen vorhandenen Menge befinden. Giesst man die Flüssigkeit nach einigen Stunden so weit als möglich klar ab und vermischt sie mit 5 g fein zerriebenen Kalkhydrat. so wird dieselbe sofort entfärbt, während die Alkaloïde gelöst bleiben. Die Lösung wird filtrirt, gewogen und verdunstet, wonach das Chinin firnissartig, die übrigen Alkaloïde krystallinisch zurückbleiben, wenn die Verdunstung allmälig erfolgt. Aus dem Gewicht der Lösung lässt sich berechnen, dem wievielsten Theile der in Untersuchung genommenen 5 g Rindenpulver dieselbe entspricht und aus dem des Abdampfrückstandes dann der Procentgehalt der Rinde an Alkaloïden.

Noch einfacher ist das Verfahren, wenn man nur den Gehalt an Chinin und in Aether löslichen Nebenalkaloïden bestimmen will, indem dabei eine Entfärbung nicht nothwendig ist und schon bei Verwendung von 3 g Chinarindenpulver brauchbare Resultate gewonnen werden. Als Lösungsmittel bewährt sich eine Mischung von:

88 g Aether,
4 „ Ammoniak,
8 „ Alkohol,

wobei der Letztere nur die Vereinigung des Ammoniaks mit dem Aether zu vermitteln hat. Werden 30 g dieser Mischung mit 3 g gepulverter Chinarinde während einer Stunde öfter durchgeschüttelt, so sind sämmtliche in Aether lösliche Alkaloïde der Rinde vollständig gelöst und nach Ablagerung des Pulvers kann man 20 g der Lösung, in welcher die Alkaloïdmenge von 2 g Rinde enthalten ist, ohne Filtration klar abgiessen; wird dieser Abguss mit 5—6 Tropfen oder mit so viel verdünnter Schwefelsäure durchschüttelt, dass die Lösung sauer reagirt, so lagert sich in der Ruhe eine dickflüssige Lösung der Alkaloïde am Boden des Glases ab, von welcher der Aether leicht abgegossen werden kann. Dieser hält in Folge des beigemischten Weingeistes noch etwas von der Alkaloïdlösung zurück, die ihm durch wiederholtes Ausschütteln zuerst mit 2 g, und dann noch mit 1 g Wasser zu entziehen und darauf der zuerst abgelagerten beizumischen ist. Aus den vereinigten Lösungen werden die Alkaloïde durch Ammoniak gefällt, nachdem

zuvor der Weingeist durch Erwärmen verjagt worden ist. Die Fällung wird zweckmässig in einem tarirten Schälchen vorgenommen, während die Flüssigkeit noch warm ist, indem dann die Alkaloïde sich harzartig ablagern, leicht abgewaschen, getrocknet und gewogen werden können. Die Gewichtszunahme mit 50 multiplicirt, giebt den Procentgehalt.

H. Killer[1]) findet, dass die Annahme von Prollius, dass bei dessen Aethermethode der Rückstand nur Chinin und in Aether lösliche Nebenalkaloïde enthalte, durchaus irrthümlich ist. Nach Killer sind die Chinaalkaloïde im Statu nascendi alle in Aether löslich.

J. Biel[2]) weist nach, dass das Prollius'sche Aether-Ammoniakverfahren alle Alkaloïde in Lösung bringt und giebt ferner an, dass die Macerationsdauer nicht weniger, aber auch nicht mehr als 4 Stunden betragen dürfe und dass die directe Ausschüttelung des vom Harz befreiten Auszuges mit Chloroform vollkommen genaue Resultate giebt.

Methode Biel.[3])

Gestützt auf seine Erfahrungen hat Biel das Prollius'sche Verfahren in folgender Weise modificirt:

20 g der fein gepulverten Rinde werden mit
176 g Aether,
16 „ Alkohol,
8 „ Ammoniak

vier Stunden unter häufigem Umschütteln in einer gut verschlossenen Flasche macerirt, schnell durch ein, mit einer Glasscheibe bedecktes Faltenfilter gegossen und wenn nöthig durch 20 g fein gepulverten Kalkhydrat entfärbt. 100 g der Lösung werden im Becherglase im Wasserbade zur Trockne verdunstet, mit heissem Wasser und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure aufgelöst, erkalten lassen und filtrirt. Nach genügendem Auswaschen des Filters werden die Flüssigkeiten (circa 40 cc) in einem engen Stöpselglase vereinigt, mit Ammoniak übersättigt und vier Mal mit je 20 cc Chloroform gründlich durchgeschüttelt. Das Chloroform wird im Scheidetrichter von der mitgerissenen wässerigen Lösung absetzen lassen, im gewogenen Becherglase verdunstet, der Rückstand bei 110° getrocknet und gewogen. Das Gewicht mit 10 multiplicirt ergiebt den Procentgehalt der Rinde an Alkaloïden. Bei genaueren Bestimmungen werden die erhaltenen Alkaloïde in verdünnter Essigsäure gelöst, durch ein

[1]) Archiv f. Pharm. 1882. S. 120.
[2]) Ibid. 1881/82. S. 350.
[3]) Ibid.

gewogenes Filter filtrirt, das ausgeschiedene Harz bei 110° getrocknet und in Abzug gebracht.

H. Meyer[1]) findet bei der Prüfung des Alkoholammoniakverfahrens von Prollius, dass die angewandte Extractionsflüssigkeit nicht im Stande ist, den totalen Betrag an Alkaloïden in Auflösung zu bringen.

Methode de Vry.[2]) (Modificirtes Prollius'sches Aether-Ammoniakverfahren.)

10 g Rindenpulver werden in eine gut verschliessbare Flasche gefüllt; man wägt die Flasche nebst Inhalt und fügt nun 200 g der folgenden Mischung hinzu:

88 Theile Aether,
8 „ Alkohol (92—95 %
4 „ Ammoniak.

Es wird während 1 Stunde unter häufigem Umschütteln macerirt, die Flüssigkeit sodann so weit wie möglich klar abgegossen und aus dem Gewichtsverlust der Flasche das Gewicht der abgegossenen Flüssigkeit bestimmt. Der Aether wird nun abdestillirt und der flüssige Rückstand in ein gewogenes Schälchen gegossen; die Flüssigkeit wird auf dem Wasserbade verdunstet und bei constantem Gewicht das Schälchen und die Rohalkaloïde gewogen.

Bei genaueren Bestimmungen werden die rohen Alkaloïde in verdünnter Salzsäure gelöst, filtrirt, das Filtrat im Scheidetrichter mit überschüssiger Natronlauge und Chloroform geschüttelt, worin sich die Alkaloïde lösen. Man lässt während 12 Stunden absetzen und trennt dann die Chloroformschicht von der alkalischen Flüssigkeit; die Ausschüttelung wird wiederholt, bis alles Alkaloïd in Chloroform übergegangen ist. Der Chloroformverdunstungsrückstand ergiebt den reinen Alkaloïdgehalt.

Methode Pharmacopoea Germanica.

20 g Rinde werden mit der Prollius'schen Mischung:

170 g Aether,
20 „ Alkohol,
10 „ Ammoniak

kräftig geschüttelt; nach einem Tage werden 120 g Flüssigkeit klar abgegossen; nach Zusatz von 3 cc n. Salzsäure entfernt man den Aether und fügt nöthigenfalls so viel Salzsäure zu als erforderlich ist, um die Lösung anzusäuern; hierauf wird filtrirt und in der Kälte 3,5 n. Kalilauge zugesetzt. Nachdem die Alkaloïde sich abgesetzt haben, tröpfelt man zu der klaren über-

[1]) Archiv f. Pharm. 1882. S. 730.

[2]) Haaxman's Tydschr. v. Pharm. in Nederland 1882. S. 3. — Jahresb. f. Pharm. 1882/83. S. 187.

stehenden Flüssigkeit noch so lange Kalilauge zu, bis noch ein Niederschlag entsteht, filtrirt, wäscht die Fällung auf dem Filter mit wenig Wasser nach, bis die ablaufenden Tropfen an die Oberfläche einer, in der Kälte gesättigten neutralen Lösung von Chininsulfat keine Trübung mehr hervorrufen. Nach dem Abtropfen presst man die Alkaloïde gelinde zwischen Löschpapier, trocknet sie dann an der Luft hinlänglich, um sie auf ein Glasschälchen zu bringen, in welchem man sie über Schwefelsäure und schliesslich im Wasserbade vollkommen austrocknet.

Shimoyama [1]) zeigt durch Belege, dass die Erschöpfung der Rinde nach obiger Methode keine vollständige ist.

I. Kritische Prüfung der Methoden zur Bestimmung des Alkaloïdgehaltes der Chinarinden.

Mit Bezugnahme auf die bereits in der Einleitung erwähnten Pläne der vorliegenden Arbeit, war das Hauptaugenmerk dahin gerichtet, die in der Praxis bis jetzt vielfach in Anwendung gezogenen Methoden der Bestimmung der Alkaloïde in den Chinarinden einer kritischen Prüfung zu unterziehen. In dieser Richtung schien es von Werth, jene Chinarindensorten als Material für die Untersuchung zu wählen, welche augenblicklich am Verbreitetsten im Handel zu finden sind; aus welchem Grunde mit China calisaya von Gehe & Co. bezogen, China succirubra von derselben Beziehungsquelle und China ledgeriana von d'Ailly, Amsterdam, bezogen, gearbeitet wurde. Die Rinden wurden als feinstes Pulver bei 100° getrocknet in Anwendung gezogen. Bei der Auswahl der zahlreich bekannten Methoden zum Zweck einer kritischen Prüfung, konnte es keinem Zweifel unterliegen, dass nur jene Methoden in Betracht kamen, über deren Werth in der Praxis günstige Resultate bekannt geworden waren; es wurden daher gewählt die Methoden von de Vry (s. S. 25), von Squibb-Brocklyn (s. S. 14), von Flückiger (s. S. 13), von Biel (s. S. 30) und von Prollius — modificirt von de Vry — (s. S. 31), welche in der Weise durchgeführt wurden, dass die fünf Methoden bei jeder der erwähnten Rindensorten zur Anwendung kämen. In Betreff der Ausführung sei erwähnt, dass genau nach den Vorschriften der betreffenden Forscher gearbeitet

[1]) Archiv d. Pharm. 1884. S. 696.

wurde. — Das Gesammtresultat dieser Versuche giebt zunächst folgende Uebersicht:

Methoden	China regia	China succirubra	China ledgeriana
	Alkaloïdgehalt in Procenten		
Prollius modific. von de Vry . . .	4,69—4,39 (roh) 3,06—2,86 (rein) Mittel =2,96	4,74—4,32 (roh) 3,05—3,26 (rein) Mittel =3,15	6,37—6.84 (roh) 4,93—5,30 (rein) Mittel =5,11
Biel . . .	3,14—3,00 Mittel =3,07	3,10—2,76 Mittel =2.93	5,01—5,40 Mittel =5,20
Pharmacop. germ. . .	2,70		
Squibb-Broklyn .	2,12		
de Vry (HCl)	4,36—3,98 Mittel =4,17	3,90—3,62 Mittel =3,76	6,68
Flückiger .	—	3,03	4,95

Die bei diesen langwierigen eingehenden Studien gewonnenen Beobachtungen gestatten über den Werth der einzelnen Methoden folgende Bemerkungen:

Methode de Vry.

Die de Vry'sche Methode wurde in der Weise in Anwendung gebracht, dass 5 g Rinde mit 15 cc Wasser und 5 g n. Salzsäure während 12 Stunden macerirt wurden, etc. Im Deplacirrohr wurde mit Wasser ausgezogen, bis ein ablaufender Tropfen mit Quecksilberjodid-Jodkalium keine Reaction mehr ergab. Die Colatur betrug gewöhnlich 110 cc. Der weingelbe salzsaure Auszug mit wenig verdünnter Natronlauge bis zur schwachen Trübung versetzt, wurde auf Zusatz von verdünnter Essigsäure nicht geklärt, beim Erwärmen schieden sich Flocken aus (Chinatannaten). Auf Zusatz von oxalsaurem Kali entstand ein Niederschlag und gleichzeitig eine bleibende Trübung, welche Letztere nach dem Filtriren nicht verschwand. Die Aufnahme der Alkaloïde mit Hülfe von Chloroform aus der alkalischen Lösung lieferte hier stets, durch die grosse Emulsionsfähigkeit des Chloroforms veranlasst, unangenehme Erscheinungen und verlangsamte die Arbeit in hohem Maasse. Es ist kaum möglich, eine vollkommene Abscheidung des Chloroforms zu bewirken. Ausserdem

sind die Alkaloïdmengen, deren hoher Gehalt gegenüber den anderen gewonnenen Zahlen auffallen muss, nicht rein.

Methode Squibb-Broklyn.

Die bei der Methode Squibb-Broklyn gemachten Beobachtungen gestatten folgende Kritik: Die genaue Befolgung dieses Verfahrens nimmt sehr viel Zeit in Anspruch, dabei hat die Methode den grossen Nachtheil, dass die Trennung der Amylalkohollösung der Alkaloïde von den wässerigen Auszügen ebenfalls kaum möglich ist, wodurch wieder Verluste herbeigeführt werden. Die Trennung der beiden Schichten ist daher wohl am Besten in einem Scheidetrichter vorzunehmen, welche Arbeit auch bei der Trennung des Chloroforms mit Erfolg angewendet werden kann. Die Chloroformausschüttelungen haben auch hier die nämlichen Unannehmlichkeiten, wie solche bei der Methode de Vry hervorgehoben wurden.

Methode Flückiger.

Bei der Methode Flückiger ist die Extraction eine vollständige; beachtenswerth bleiben bei dieser Methode folgende Vorsichtsmaassregeln: Nachdem das Alkaloïd gefällt ist, müssen die Waschwässer und das Filtrat mit Aether ausgeschüttelt werden; ebenfalls ist zu empfehlen das Filter, auf welchem sich die Alkaloïde befinden, mit säurehaltigem Wasser zu behandeln, nachdem das trockne Alkaloïd entfernt worden ist, indem immer noch Spuren desselben an den Papierfasern haften bleiben. Die sauren Lösungen werden alkalisch gemacht, mit Aether ausgeschüttelt und das Gewicht der getrockneten ätherischen Verdampfungsrückstände dem Gesammtgehalt hinzugerechnet.

Methode Biel.

Im Betreff der Methode Biel zeigen die Versuche mancherlei Thatsachen, welche in Folgendem zusammenzufassen sind: Durch das Eindampfen der ätherischen Lösung umhüllen die Fette, Harze und wachsartigen Bestandtheile des Auszuges das Alkaloïd und erschweren dadurch die Aufnahme und das Auswaschen desselben mittelst verdünnter Schwefelsäure. Die Chloroformausschüttelungen lassen sich hier etwas besser ausführen, wenn grössere Chloroformmengen zur Anwendung gelangen, obwohl sich immerhin die schon erwähnten Nachtheile der Arbeit mit Chloroform auch hier zeigen.

Methode Prollius (modificirt von de Vry).

Die Methode liefert bei genauer Arbeit ziemlich übereinstimmende Resultate, jedoch wird die Arbeit sehr erschwert durch das Verhalten des mitextrahirten Harzes gegen Mineralsäuren, sowie durch die grosse Emulsionsfähigkeit des Chloroforms. Das Auswaschen des in Salzsäure unlöslichen Theils

dauert sehr lange, indem das Harz das Alkaloïd umhüllt, währenddem wieder viel Farbstoff mit in Lösung übergeht, welcher sich beim Eindampfen des Filtrates wieder ausscheidet und dann eine zweite, womöglich eine dritte Filtration bedingt, besonders bei farbstoffreicheren Rinden, wie die China succirubra. Die Chloroformausschüttelungen brauchen längere Zeit zum Absetzen und dann verschwinden die flockigen Abscheidungen immer noch nicht gänzlich; sie schliessen immer etwas Alkaloïd ein, welches nur schwer mit Chloroform entzogenwerden kann.

Die Extractionsflüssigkeit bezweckt eine vollkommene Extraction, was aus folgendem Versuch hervorgeht: Der Rindenrückstand wurde so lange mit der Mischung gewaschen, bis ein ablaufender Tropfen (verdunstet und mit wenig sehr verdünnter Schwefelsäure aufgenommen) mit Phosphormolybdänlösung keine Reaction mehr zeigte; er wurde dann getrocknet, mit verdünnter Schwefelsäure in der Wärme macerirt und der schwefelsaure Auszug mit Quecksilberjodid-Jodkalium versetzt, mit Natronlauge zur Trockne gebracht und mit Aether extrahirt. Der ätherische Verdunstungsrückstand mit sehr verdünnter Schwefelsäure aufgenommen, gab weder mit Quecksilberjodid-Jodkalium, noch mit Jodlösung eine Reaction.

Das Gesammtresultat dieser vergleichenden Untersuchungen darf dahin zusammengefasst werden, dass die Methode Prollius (de Vry) unstreitig mit Bezug auf den Zeitaufwand als auch auf die Zuverlässigkeit grossen Werth besitzt, ihr zunächst stehen die Methoden Flückiger und Biel; immerhin wird die Methode Flückiger bei exacter Durchführung sehr beachtenswerth bleiben. Von Werth bleibt es hier aufmerksam zu machen auf die nachtheiligen Einwirkungen des Farbstoff- und Harzreichthums der Rinde von Succirubra, welche sich besonders bei der Methode Prollius (de Vry) oft in sehr unangenehmer Weise geltend machen und zwar derart, dass es kaum möglich ist, vollständige Extractionen mit Chloroform und ungefärbte Alkaloïde zu erhalten.

Nachdem diese Untersuchungen abgeschlossen waren, erschienen die neuen Vorschläge von H. Meyer (S. S. 15) und Shimoyama (S. S. 16), welch Letzterer die Meyer'sche Methode verbesserte, welche Arbeiten nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

Im Anschluss an die Arbeiten mit der Proll. (de Vry)'schen Methode wurden Versuche zur Beantwortung der Frage angestellt, ob die Anwendung von Weinsäure statt Mineralsäure und von Kalilauge statt Ammoniak in der Extractionsmischung zweckmässig sei: 10 g Rinde (Ledgeriana) wurden während 4 Stunden behandelt mit einer Mischung von 250 cc Aether,

20 cc Alkohol, 10 cc 25% Kalilauge, Gesammtgewicht = 202,5 g. Nach der Maceration wurde filtrirt und das Filtrat (155 g Flüssigkeit) vom Aether befreit, mit alkohol. Weinsäure-Lösung versetzt bis zur sauren Reaction; das saure weinsaure Kali schied sich krystallinisch aus, die überstehende grünlich-gelbe Flüssigkeit wurde abfiltrirt. Das Filtrat zur Trockne gebracht, mit Wasser ausgekocht, durch Filtration vom ausgeschiedenen Harz befreit, gab mit Alkali eine schwach gefärbte Fällung von Alkaloïd, welches filtrirt und getrocknet wurde. Das Waschwasser und Filtrat mit Aether ausgeschüttelt, lieferten auch ganz geringe Mengen von Alkaloïd, welches dem Gesammtresultat zugerechnet wurde. Das Gewicht der Alkaloïde betrug in Prozenten ausgedrückt: 3.56 % Alkaloïd.

Eine Calisayarinde nach dieser Methode behandelt, lieferte nur 1.92 % Alkaloïd.

Aus diesen niedrigen Resultaten geht hervor, dass die Anwendung von Kalilauge statt NH_3 in der Extractionflüssigkeit keinen Nutzen bringt, im Gegentheil die Extration beeinflusst und dass die Anwendung der Weinsäure keine wesentlichen Vortheile vor den Mineralsäuren aufweisst.

II. Versuche über den Werth von Ligroïn, Benzin, Xylol, Petroleum etc. als Extractionsmittel bei der Bestimmung des Gehaltes der Chinarinden an Alkaloïden.

a. Die niedersiedenden Antheile des Petroleums.

Calisayarinde wurde mit Sodalösung bis zur feuchten bröckligen Consistenz eingedampft, mit Sodalösung wieder bis zur Breiform versetzt, mit Ligroïn (Siedepunkt 70—80° C.) während 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Der Auszug wurde mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt. In gleicher Weise wurde die Rinde behandelt, nachdem das eine Mal mit Kalkmilch, das andere Mal mit Sodalösung eingetrocknet war. Die Extraction war auch hier keine vollständige, der Rindenrückstand enthielt immer noch Alkaloïd. Die Ausschüttelung mit Schwefelsäure aus Ligroïnlösung ging rasch vor sich und das gelöste Alkaloïd wurde durch Kalilauge ganz weiss gefällt.

Obige Versuche mit Ligroïn angestellt, wurden in gleicher Weise mit Benzin (Siedepunkt 70°) wiederholt und ergaben die nämlichen Resultate. Folgender Versuch zeigt, wie schwer

die Chinabasen in das Benzin eintreten, ferner dass die Extraction kaum vollständig zu Ende geführt werden kann:

5 g Calisayarinde wurden mit Sodalösung scharf getrocknet, nachdem mit 10 g Sand gemischt war. Die trockne zerriebene Masse mit Benzin am Rückflusskühler gekocht, bis beim Filtriren ein ablaufender Tropfen heisses Benzin keine Reaction mit Quecksilberjodidjodkalium gab. Der Rindenrückstand enthielt noch Alkaloïd; der hierbei erhaltene Rückstand wurde nun mit folgender Mischung:

$^1/_2$ Petroleumäther
$^1/_2$ absoluten Alkohol

während 2 Stunden gekocht, auch hier gab wieder der Rindenrückstand Alkaloïdreaction. Derselbe wurde nun mit Aether und Alkohol gekocht, filtrirt, gut nachgewaschen und dieser Auszug ebenfalls mit Säure enthaltendem Wasser ausgeschüttelt. Die Fällung der sauren Ausschüttelungen ergab nur 2.22% Alkaloïd. Ein weiterer Versuch wurde in folgender Weise durchgeführt:

5 g Rinde wurden mit folgender Mischung:

125 cc Aether (88 g)
10 cc Alkohol (8 g)
5 cc NH_3 (4 g)
63 cc Benzin (42 g)

während 6 Stunden in der Kälte behandelt, dann filtrirt. Das Filtrat betrug 126 g Flüssigkeit, welche schwach gelb gefärbt war. Dieselbe wurde zur Trockne gebracht, mit säurehaltigem Wasser aufgenommen und vom Harz durch Filtration getrennt. Die Fällung der Alkaloïde mittelst Kalilauge in der Wärme war ungefärbt.

Bei einem andern Versuch, in derselben Weise vorgenommen, nur mit der Modification, dass die Aethermenge um die Hälfte verringert war, wurde ebenfalls eine ganz weisse Alkaloïdfällung erhalten, welche sich beim Trocknen zusammenballte.

Eine Mischung von:

20 g Alkohol
50 g Aether
50 g Petroleumäther

erschöpfte die Rinde auch bei zweimaligem Aufkochen nicht ganz, welche Thatsache auch bei der ersten Mischung beobachtet wurde. Es wurde nun daraufhin versucht festzustellen, ob überhaupt eine vollständige Extraction mittelst der niedrigsiedenden Antheile des Petroleums möglich sei: Die gepulverten Rinden wurden mit Sodalösung zur Trockne gebracht und dann so lange wiederholt mit neuen Mengen Petroleumäther ausgekocht,

bis derselbe, wenn abgegossen und verdunstet, mit Quecksilberjodidjodkalium keine Reaction mehr gab. Der Rindenrückstand wurde nunmehr mit schwefelsäurehaltigem Wasser gekocht, filtrirt, das Filtrat (vorher alkalisch gemacht) mit Aether ausgeschüttelt: der ätherische Verdampfungsrückstand gab eine Reaction auf Alkaloïde. Es ist daher eine völlige Extraction mit Petroleumäther, mit Benzin, Ligroïn und den nieder siedenden Antheilen des Petroleums unter diesen Umständen nicht möglich.

b. Solaröl und Petroleum (Leuchtöl).

Die gepulverten Rinden (Calisaya) wurden:

1. mit Sodalösung eingetrocknet
2. mit Kalkhydratmilch eingetrocknet

und jede Probe zwei Mal mit je 100 cc Solaröl während 2 Stunden ausgekocht. Die Rückstände mit dem siedendheissen Extractionsmittel gewaschen bis ein ablaufender Tropfen nach dem Verdunsten mit Quecksilberjodidjodkalium keine Reaction mehr ergab. Die mit salzsäurehaltigem Wasser aus den extrahirten Rindenrückständen erhaltenen Auszüge zeigten noch deutliche Alkaloïdreaction. Die heissen Solarölauszüge der Rindenproben schieden schon beim Erkalten schneeweisses Alkaloïd aus; dasselbe wurde mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt und aus der sauren Flüssigkeit durch Kalilauge in der Wärme unter stetem Umrühren gefällt. Das erhaltene Alkaloïd ist nicht gefärbt.

Erster Versuch ergab 1.78%, zweiter Versuch 1.73%. Die zweimalige Auskochung mit Solaröl ist daher nicht genügend, sämmtliche Alkaloïde zu lösen.

Die Bedeutung des Petroleums, der sogenannten Leuchtöle, wurde durch folgende Versuche aufzuklären versucht. Das angewendete Petroleum hatte einen Siedepunkt von circa 200°. Calisayarinde wurde:

1) mit Kalkhydrat eingetrocknet
2) mit Sodalösung eingetrocknet

und zwei Mal zwei Stunden je mit 100 cc ausgekocht. Die Extraction war keine vollständige; die mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelten Extractionsflüssigkeiten ergaben durch Fällen mit Alkali fast ungefärbtes Alkaloïd:

1. Versuch: 2,16 % Alkaloïd,
2. „ 1,87 „ „

Um zu prüfen ob überhaupt eine Extraction mit Petroleum allein möglich sei, wurden 10 g Rinde mit Kalkmilch und Sand innig gemischt, zur Staubtrockne gebracht und wiederholt während ½ Stunde mit je 100 cc Petroleum ausgekocht. Als in dieser Weise 1700 cc Petroleum verbraucht waren, zeigte die Extractionsflüssigkeit keine Alkaloïdreaction mehr, während der

Rindenrückstand noch immer Alkaloïd enthielt. Es scheint daher, dass auch das Petroleum die Chinabasen nur bis zu einer bestimmten Grenze zu lösen im Stande ist und ist dasselbe deshalb als Extractionsmittel für Rinden allein für sich ebenso unbrauchbar wie Benzin, Ligroin und Solaröl.

Es wurden nun durch Combinationen zwischen Petroleum und absol. Alkohol Versuche angestellt, welche eine vollständige Extraction bezweckten:

Versuch 1. 5 g Rinde mit Sodalösung zum dicken Brei angerührt.

Versuch 2. 2,5 g Rinde mit Kalkmilch bis zur feuchten bröckligen Masse eingedampft. Beide Mischungen nun 3 Mal während 4 Stunden mit je 200 cc einer Mischung aus

100 cc absol. Alkohol,
100 cc Petroleum

ausgekocht. Die Extraction war vollständig.

Die beiden Auszüge, vom Alkohol befreit, wurden mit schwefelsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt; die Trennung der beiden Schichten wurde im Scheidetrichter vorgenommen und die schwefelsaure Alkaloïdlösung mit Alkali ausgefällt: es entstanden weisse, flockige Niederschläge, welche sich leider trotz des vorsichtigen allmählichen Trocknens, zuerst über Schwefelsäure, etwas bräunten. No. 2 ergab 2,38 %.

Beim Abdestilliren des Alkohols aus der Extractionsflüssigkeit scheiden sich Farbstoffe und Harze aus; selbstverständlich wäre nun eine Filtration nach dem Erkalten zu empfehlen, jedoch muss man davon absehen, weil die ausgeschiedenen Harze — eine bekannte Thatsache — immer etwas Alkaloïd in sich eingeschlossen halten, wodurch eine Filtration, resp. das Auswaschen sehr erschwert und in die Länge gezogen wird.

Eine neue Versuchsreihe bezweckte die Rinde mit verdünnten Säuren zu extrahiren, die Säurenauszüge mit Kalk zu neutralisiren und aus den zur Trockne gebrachten Flüssigkeiten das Alkaloïd mittelst Petroleum aufzunehmen. Die Anwendung von verdünnter Salzsäure war, wie die Erfahrung zeigte, keine vortheilhafte, weil das bei der Neutralisation gebildete Chlorcalcium der nachherigen Auskochung hindernd im Wege stand. Verdünnte Schwefelsäure dagegen hatte einen besseren Erfolg und zwar in der Verdünnung (1 : 12).

Versuch

5 g Rinde brauchten zur völligen Erschöpfung mittelst der oben angegebenen Schwefelsäure 300 cc derselben und zwar geschah die Extraction folgender Weise: 2 Mal mit je 100 cc verd. Schwefelsäure (1 : 12), dann einmal mit Wasser, dann nochmals mit 100 cc verd. Schwefelsäure und abermals zum

Schlusse mit Wasser. Jede Auskochung dauerte $^1/_4$ Stunde, somit war die ganze Extraction in $^5/_4$ Stunde beendet, der schwefelsaure Auszug wurde durch Eindampfen concentrirt, mit 35 g Kalkhydrat versetzt und die noch sauer reagirende Masse mit Hülfe der Saugpumpe filtrirt; durch diese fractionirte Neutralisation der H_2SO_4 konnte ziemlich viel Gips beseitigt werden, der nach kurzem Auswaschen völlig alkaloïdfrei war; das noch saure Filtrat wurde nun vollends alkalisch gemacht, zur Trockne gebracht und so im Kolben 4 Mal während 2 Stunden und zwar das erste und zweite Mal mit je 500 cc, das dritte und vierte Mal mit 300 resp. 200 cc Petroleum extrahirt. Die Extraction war trotzdem noch nicht beendet. Das durch die Ausschüttelung mit verdünnter Schwefelsäure aus dem Petroleum und durch Fällen mit Alkali erhaltene Alkaloïd war sehr schwach gefärbt.

In Bezug auf obigen Versuch schien es interessant, zu prüfen, ob Kalkhydrat wirklich sämmtliches Alkaloïd aus einer sauren Lösung fällt: es wurden dazu 5 g Rinde mit verdünnter Salzsäure gekocht, die einmalige Abkochung mit Kalkhydrat im Ueberschuss versetzt und filtrirt, ohne auszuwaschen. Das Filtrat trübt sich beim Erkalten, veranlasst durch Ausscheidung von kohlensaurem Kalke; es wurde nun Kohlensäure in die heisse Lösung eingeleitet und vom ausgeschiedenen Carbonat abfiltrirt; dieses klare Filtrat wurde alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt: der Verdampfungsrückstand zeigte Reaction mit Quecksilberjodidjodkalium.

Durch Kalkhydrat werden also die Chinabasen nicht vollständig gefällt.

c. Verhalten der reinen Chinabasen gegen Petroleum

Es wurden abgewogen:

0,25 g Chinin	0,05 g Chinidin
0,05 g Cinchinin	0,05 g Cinchinidin

und dieses Gemenge in mit Schwefelsäure schwach angesäuertem Wasser gelöst. 25 cc dieser Lösung wurden mit wenig dickem Kalkbrei im Kolben (500 cc fassend) auf dem Wasserbade concentrirt, schliesslich mit Sand vermischt. Der Brei wurde nun zuerst mit 600 cc Petroleum während 2 Stunden gekocht und solches mit 400 cc wiederholt. Der Rückstand enthielt nur noch minimale Spuren von Alkaloïd.

Dieser Versuch zeigt die verhältnissmässig leichte Löslichkeit der Chinaalkaloïde in Petroleum, beweist demnach, dass die Extraction der Rinden durch Petroleum nur durch die vorhandenen Begleiter der Alkaloïde (Farbstoffe, Harze, Chinovin etc.)

erschwert und verlangsamt wird, die sich im Petroleum nicht lösen.

d. Xylol.

Bei Anwendung von Xylol als Extractionsmaterial wurde in analoger Weise vorgegangen, wie beim Petroleum. Die mit Kalkmilch bis zur feuchten, bröckligen Consistenz oder auch bis zur Staubtrockne verdampften Rindenparthien, wurden mit Xylol (500—600 cc) längere Zeit extrahirt. Auch hier war der Erfolg ein unvollständiger, während Gemenge von reinen Alkaloïdsulfaten mit Leichtigkeit zur Lösung mit Xylol gebracht wurden. Ein Versuch, die Rinde mit schwefelsäurehaltigem Wasser zu extrahiren, diesen Auszug mit Kalkmilch zu verdampfen und diesen Trockenrückstand hierauf mit Xylol auszuziehen, scheiterte ebenfalls an der Schwerlöslichkeit der Rohalkaloïde, mit Harz und Farbstoff verunreinigt, im Xylol.

Das Augenmerk war nun wieder auf die Prollius'sche Methode der Extraction gerichtet, um in dem ersten Auszug mittelst ammoniakalischer Alkohol-Aether, das Xylol mehr als Abscheidungs-Material für die Farbstoffe, Harze etc. in Anwendung zu bringen.

Das Verfahren, nach welchem gearbeitet wurde, war Folgendes:

10 g Rindenpulver wurden in einer verschlossenen Flasche 2 Stunden lang mit einer Mischung von:

88 Theilen Aether
8 „ Alkohol (95%)
4 „ NH_3 (10%)

unter öfterem Umschütteln stehen gelassen. Die klar abgegossene Flüssigkeit, deren Gewicht festgestellt war, wurde in einer Retorte von dem Aether durch Destillation befreit, hierauf 100 cc Xylol zugegeben, und die Destillation zur Beseitigung des Alkohols fortgesetzt und der erhaltene Rückstand mit säurehaltigem Wasser wiederholt ausgeschüttelt, wobei verdünnte Salzsäure (1:10) oder verdünnte Schwefelsäure (1:12) benützt werden kann. Diese sauren, wässrigen Auszüge wurden stark concentrirt, wobei noch Ausscheidungen von Nichtalkaloïdsubst. stattfinden und hierauf nach Filtration die Alkaloïde mit Kalilauge gefällt, auf getrocknetem Filter gesammelt und über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz oder auch bei mässiger Wärme getrocknet.

Diese Methode liefert die Alkaloïde nur schwach gefärbt und extrahirt auch vollständig, da nach den gemachten Erfahrungen das Prollius-deVry'sche Extractionsverfahren nach 2 Stunden die Rindenpulver vollkommen extrahirt, besonders, wenn man

noch ein Vertheilungsmaterial in Form von Sand oder feinkörnigem Marmor zusetzt.

Nach dieser Methode wurden erhalten:
bei einer China succirubra (Amst. D'Ailly)
I. Probe 7.40 % Alkaloïd
II. Probe 7.31 % „
bei einer Ledgeriana, in zwei Proben je
4.52 % Alkaloïd.

Anstatt Xylol kann auch Petroleum oder Solaröl benützt werden, welch letztere jedoch keinen Vorzug verdienen.

Mit Bezugnahme auf die im vorigen Abschnitte erwähnten Versuche war die Prüfung auf die Löslichkeit der reinen Alkaloïde (jedes für sich) in kaltem und siedendem Xylol von grossem Interesse und wurde deshalb dieselbe in folgender Weise ausgeführt:

Die Löslichkeitsverhältnisse der Chinabasen in kaltem und siedendem Xylol

Die bei 100° C getrockneten reinen Alkaloïde und zwar
Chinin, Chinindin
Cinchonin, Cinchonidin
wurden bei Temperaturen von 15 – 16° C. 12 Stunden lang stehen gelassen mit bestimmten Mengen Xylol und zwar so, dass stets noch Alkaloïdüberschuss vorhanden war.

Es wurde dann abfiltrirt, die Rückstände einmal mit Xylol gewaschen, die Filtrate im tarirten Schälchen verdunstet und bei 110° C getrocknet und gewogen. Das erhaltene Resultat giebt die Gewichtsmenge des gelösten Alkaloïds an.

Chinin: in 20 cc Xylol: gelöstes Chinin 0,0230
0,0210
100 cc Xylol lösen demnach 0,11 g Chinin.
Chinidin: in 20 cc Xylol: gelöstes Chinidin 0,0895
0,1000
100 cc Xylol lösen 0,4735 g Chinidin.
Cinchonin: in 20 cc Xylol: gelöstes Cinchonin 0,0035
0,0020
100 cc Xylol lösen 0,0135 g Cinchonin.
Cinchonidin: in 20 cc Xylol: gelöstes Cinchonidin 0,0075
0,0105
100 cc Xylol lösen 0,045 g Cinchonidin.

Löslichkeit in siedendem Xylol.

Die Alkaloïde wurden bei 100° getrocknet und eine bestimmte, abgewogene Menge derselben auf einem gewogenen Filter im Extractionsröhrchen während 3 Stunden mit 30 cc Xylol bei 138° C. extrahirt. Nach der Extraction wurden die Filter mit dem rückständigen Alkaloïd bei 110° getrocknet und gewogen. Der Gewichtsverlust giebt die Menge des gelösten Alkaloïds an:

Für Chinin: in 30 cc Xylol: gelöst 0,1899 g
0,1950 g
100 cc Xylol lösen 0,6413 g Chinin.
(berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$)

Für Cinchonin: in 30 cc Xylol: gelöst 0,1760 g
0,1725 g
100 cc Xylol lösen 0,5806 g Cinchonin.

Für Chinidin: in 20 cc Xylol: gelöst 2,5275 g
„ 2,4690 g
100 cc Xylol lösen 2,4982 g Chinidin

Für Cinchonidin: in 20 cc Xylol: gelöst 2,4340 g
„ 2,6430 g
100 cc Xylol lösen 2,5385 g Cinchonidin.

Die Löslichkeitsverhältnisse der vier Chinaalkaloïde im Xylol stellen sich daher folgendermsssen zusammen:

1	Th.	Chinin	löst	sich	bei	15°	C	in	909	Th.	Xylol.
1	„	„	„	„	„	138°	C	„	155	„	„
1	„	Cinchonin	„	„	„	15°	C	„	7407	„	„
1	„	„	„	„	„	138°	C	„	170	„	„
1	„	Chinidin	„	„	„	15°	C	„	211	„	„
1	„	„	„	„	„	138°	C	„	8	„	„
1	„	Cinchonidin	„	„	„	15°	C	„	2222	„	„
1	„	„	„	„	„	138°	C	„	7,8	„	„

Die Resultate dieser Studien über die Löslichkeitsverhältnisse der Chinabasen in Xylol beweisen die ausserordentlich leichte Löslichkeit von Chinidin und Cinchonidin in siedendem Xyloi, andererseits die geringe Löslichkeit von Cinchonin, sowie von Cinchonidiu in kaltem Xylol. — Diese Thatsachen scheinen in hohem Grade beachtenswerth für die Rindenextraction sowohl, wie für die Trennung der vier Alkaloïde: Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin.

Das Mayer'sche Reagenz zur quantitativen Bestimmung der Chinaalkaloïde.

Die Anwendung des Mayer'schen Reagenzes, das bei der quantitativen Bestimmung der Alkaloïde wiederholt in Vorschlag gebracht wurde, wurde, wenn auch voraussichtlich kein hervorragender Erfolg zu erwarten war, noch eingehender Prüfung unterzogen, besonders auch aus dem Grunde, weil mir vorzügliche Untersuchungsobjecte, Alkaloïdsalze, von Herrn Prof. Dr. A. Hilger — durch liebenswürdiges Entgegenkommen des Herrn Dr. Körner aus Frankfurt a/M. erhalten — in gütigster Weise zur Verfügung gestellt worden waren.

Die von Mayer [1]) empfohlene titrirte Lösung wurde dargestellt aus 13.546 g $HgCl_2$ und 49.8 g JK in Wasser gelöst und zum Liter verdünnt. Die Chinabasen geben mit diesem Reagenze, wenn sie in wässeriger Lösung ihrer schwefelsauren oder salzsauren Salze angewendet werden, weisse oder gelbliche Niederschläge, die theils amorph, theils krystallin. sind. Mayer behauptet, dass extractive Materien die Ausfällung der Alkaloïde nicht beeinträchtigen. nur giebt er zu, dass freies Ammoniak, Weingeist, Essigsäure, dieselbe stören. Zunächst wurde gearbeitet mit schwach sauren Lösungen der reinen Alkaloïde von bekanntem Gehalte und bestimmte Mengen davon mit dem Reagenze titrirt: Die Probelösungen waren Folgende:

— 0.3065 g neutrales schwefelsaures Chinin

$$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2H_2SO_4 + 8aq$$

da dasselbe über Schwefelsäure 6 aq verliert, so entspricht die abgewogene Menge:

$$0{,}2539\text{ g }C_{20}H_{24}N_2O_2$$

— 0.2015 g $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2H_2SO_4 + 2aq$ (Chinidin) entspricht 0,1669 g Chinidin.

— 0,3110 g $(C_{20}H_{22}N_2O)_2H_2SO_4 + 2aq$ entspricht 0.2532 g Cinchonin

— 0,1990 g Cinchonidin.

Sämmtliche Salze resp. Alkaloïd waren vor der Wägung (ausser Chininsalz) über Schwefelsäure im Exsiccator getrocknet. Sie wurden in schwach angesäuertem Wasser gelöst und die Lösung je zu 100 cc verdünnt und von jeder 10 cc zur Filtration benützt.

10 cc Chininsulfat	(0,02539 g Chinin) brauchte	2.4 cc HgJJK
10 cc Chinidinsulfat	(0,0166 g Chinidin) „	1.8 cc HgJJK
10 cc Cinchoninsulfat	(0,02534 g Cinchonin) „	3,2 cc HgJJK
10 cc Cinchonidinlös.	(0,01990 g Cinchonid.) „	2.2 cc HgJJK

[1]) Pharm. Zeitschr. f. Russland. J. II. S. 502.

1 cc des Mayer'schen Reagenzes entspricht also:
— 0,0106 g Chinin
— 0,0092 g Chinidin
— 0,0079 g Cinchonin
— 0,0091 g Cinchonidin

Bei den reinen Alkaloïdlösungen wurde zunächst Schwefelkalium als Indicator verwendet, welches sich jedoch nicht als empfindlich genug zeigte; es wurde deshalb eine 0,3% Chininlösung angewendet (Tupfelmethode). Während des Filtrirens muss anhaltend und heftig geschüttelt werden, damit die Fällung sich desto rascher zusammenballt und absetzt.

Einige Versuche, die Alkaloïde der Succirubra in den sauren Auszügen direct maassanalytisch mit Mayer's Reagenz zu bestimmen, zeigten viel zu niedere Resultate.

Verhalten der Chinabasen zu einer Lösung von Jod in Jodkalium.

Im Anschluss an obige Titrationen mit Quecksilberjodidjodkalium wurde das Verhalten der $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung gegenüber den Chinabasen geprüft, um zu versuchen, ob vielleicht eine zweckmässige maassanalytische Bestimmung möglich sei. Es wurden $^1/_{10}$ Normallösungen von Jod und unterschwefligsaurem Natron benutzt; als Indicator diente Stärkekleisterpapier im feuchten Zustande (Tupfelmethode). Einige Versuche mit Cinchoninsulfat- und Chininsulfatlösung von bekanntem Gehalt zeigten, dass eine directe Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung und $^1/_{10}$ Normal-unterschwefligsaurem-Natronlösung nicht möglich sei, indem die gebildeten Jodverbindungen sofort vom unterschwefligsaurem Natron zersetzt wurden; die verbrauchten cc $^1/_{10}$ Normallösung von unterschwefligsaurem Natron ergaben daher genau die Zahl der zugesetzten cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung. Eine indirecte Methode wurde hierauf nun folgendermaassen versucht:

Die Alkaloïdlösung wurde etwas verdünnt und mit überschüssiger $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung unter Schütteln gefällt, sofort an der Saugpumpe durch Glaswolle filtrirt und der braune Niederschlag mit Wasser gewaschen, bis ein ablaufender Tropfen keine Färbung mehr zeigte; dieser Niederschlag wurde mit $^1/_{10}$ Normallösung von unterschwefligsaurem Natron übergossen und die so erhaltene Lösung, sowohl wie das Filtrat der Jodfällung, beide mit $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung, bis zur Beseitigung des unterschwefligsaurem Natrons versetzt. Aus den Resultaten dieser Arbeit musste sich dann die Jodmenge im Niederschlage an

Alkaloïd gebunden berechnen lassen und diese Zahl mit derjenigen, bei der Jodbestimmung des gewaschenen Niederschlages erhaltenen, übereinstimmen. Die Versuche wurden mit den reinen Alkaloiden Chinin, Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin angestellt.

I. Chinin.

2 cc einer Chininsulfatlösung welche 0,00507 g Chinin enthielt, wurden mit 4,3 cc einer $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung gefällt. Im Filtrat wurden gefunden 3 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung. Mithin waren zur Ausfällung des Chinins verbraucht worden 1,3 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung; es wurden gefunden 1,1 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung.

Eine Wiederholung des obigen Versuches ergab die nämlichen Resultate.

1,3 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung (enthalten 0,01664 g Jod) dienten zur Ausfällung von 2 cc Chininsulfat, welche 0,00507 g Chinin enthielten.

1 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung entspricht daher 0,0039 g Chinin.

Der Niederschlag enthielt:

Jod	76,42 %
Chinin	23,58 %.

II. Cinchonin.

2 cc einer Cinchoninsulfatlösung welche 0,00506 g Cinchonin enthielten, wurden mit überschüssiger $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung versetzt und zwar beim I. Versuch mit 2,5 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung. Im Filtrat wurden gefunden 1,1 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung. Mithin waren zur Fällung des Alkaloïds verbraucht worden: 1,4 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung; es wurden im Niederschlag gefunden 1,2 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung.

Beim II. Versuch mit 3,6 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung. Im Filtrat wurden gefunden 2 cc der Jodlösung. Es waren daher zur Ausfällung des Alkaloïds verbraucht worden: 1,6 cc der Jodlösung; es wurden im Niederschlag gefunden 1,7 cc der Jodlösung.

Als Mittel aus den beiden Versuchen wurde 1,5 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung angenommen, welche zur Ausfällung der angewandten Alkaloïdmenge benöthigt waren.

1,5 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung (welche 0,01897 g Jod enthalten) entsprechen also 2 cc Cinchoninsulfat, welche 0,00506 g Cinchonin enthielten.

1 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung entspricht daher 0,00337 g Cinchonin.

Der Niederschlag enthielt:

Jod	78,95 %
Cinchonin	21,05 %.

III. Chinidin.

2 cc einer Chinidinsulfatlösung, welche 0,00334 g Chinidin enthielt, wurden mit überschüssiger $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung versetzt und zwar beim I. Versuch mit 3,3 cc Jodlösung.[1]) Im Filtrat wurden gefunden 2,6 cc Jodlösung. Die zur Ausfällung des Alkaloïds verbrauchte Menge Jodlösung betrug daher 0,7 cc; gefunden wurden im Niederschlag 0,6 cc Jodlösung.

Beim II. Versuch mit 3,9 cc Jodlösung. Im Filtrat wurden gefunden 3,1 cc Jodlösung; es waren mithin zur Ausfällung des Alkaloïds verbraucht worden 0,8 cc Jodlösung; gefunden wurde im Niederschlag 0,7 cc Jodlösung.

Als Mittel aus den beiden Versuchen wurde 0,75 cc Jodlösung angenommen, welche zur Ausfällung der angewandten Alkaloïdmenge benöthigt waren.

0,75 cc Jodlösung (0,009487 g Jod) entspricht daher 2 cc Chinidinsulfat oder 0,00334 g Chinidin.

1 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung entspricht also 0,00445 g Chinidin.

Der Niederschlag enthielt:

Jod	73,94 %
Chinidin	26,06 %.

IV. Cinchonidin.

2 cc einer Cinchonidinlösung welche 0,00398 g Cinchonidin enthielten, wurden mit überschüssiger $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung versetzt und zwar beim I. Versuch mit 2,7 cc Jodlösung. Im Filtrat wurden gefunden 1,8 cc Jodlösung. Die zur Ausfällung des Alkaloïds verbrauchte Menge Jodlösung betrug daher 0,9 cc; im Niederschlag wurden gefunden 0,9 cc Jodlösung.

Beim II. Versuch mit 3,1 cc Jodlösung. Im Filtrat wurden gefunden 2,2 Jodlösung; es waren mithin zur Ausfällung des Alkaloïds verbraucht worden 0,9 cc Jodlösung; gefunden wurde

---

[1]) Wo hier von cc Jodlösung die Rede ist, so sind damit immer cc einer $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung gemeint.

im Niederschlag 0,9 cc Jodlösung. 0,9 cc Jodlösung wurde daher zur Fällung der vorhandenen Alkaloïdmenge verbraucht.

0,9 cc Jodlösung welche enthalten 0,01138 g Jod, entsprechen 2 cc Cinchonidinlösung, welche enthielten 0,00398 g Cinchonidin.

1 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung entspricht also 0,0042 g Cinchonidin.

Der Niederschlag enthielt:

Jod	74,08 %
Cinchonidin	25,92 %.

Obige Resultate zeigen, dass die entstandenen Jodverbindungen der Chinabasen, die Cinchoninverbindung ausgenommen, eine ziemlich constante Constitution besitzen müssen, ferner dass eine ganz geringe Menge des Jods entweder bei der Arbeit verloren geht, oder dass die Jodverbindung durch $Na_2 S_2 O_3$ Lösung in der Kälte nicht vollständig zersetzt wird, auch Jodwasserstoffsaures Salz entsteht. Wenn die verhältnissmässig grossen Jodmengen, welche bei diesen Versuchen mit den Alkaloïden sich vereinigt haben, in Erwägung gezogen werden, so ist die Annahme der Entstehung von Perjodiden der vier Alkaloïde in diesem Falle vollkommen gerechtfertigt. Durch die Versuche ward ferner festgestellt, dass die Jodverbindungen des Chinins und Cinchonins einerseits, des Chinidins und Cinchonidins andererseits dieselbe Zusammensetzung zu haben scheinen; denn berechnet man aus den zur Ausfällung der Alkaloïde verbrauchten Jodmengen die procentische Zusammensetzung der Verbindungen, so ergeben sich die Zahlen, welche oben angegeben worden sind.

Ein näheres Studium dieser Niederschläge hinsichtlich der Zusammensetzung, welches begonnen, bis jetzt aber nicht vollständig zum Abschluss gelangt ist, wird hierüber Aufklärung verschaffen.

Druck von Fr. Aug. Eupel in Sondershausen.